

2022-2023

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Evolution du rôle des microglies dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Pumo Anna

Née le 08 avril 1996 (35)

Sous la direction de M. Legeay Samuel

Membres du jury

Mme Marchais Véronique | Président

Mr Legeay Samuel | Directeur

Mr Letournel Franck | Membre

Mme Legendre Claire | Membre

Soutenue publiquement le :
1^{er} Juin 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

2022-2023

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Evolution du rôle des microglies dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Pumo Anna

Née le 08 avril 1996 (35)

Sous la direction de M. Legeay Samuel

Membres du jury

Mme Marchais Véronique | Président

Mr Legeay Samuel | Directeur

Mr Letournel Franck | Membre

Mme Legendre Claire | Membre

Soutenue publiquement le :
1^{er} Juin 2023



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Anna Pumo déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris sur internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé le 15/05/2023

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Mise à jour 25/10/22
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine

PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Mise à jour 25/10/22
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Medecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine

BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, Informatique Médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine

MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie

GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier **Samuel Legeay** pour m'avoir épaulé et aidé dans la réalisation de ce projet bibliographique extrêmement stimulant. Grâce à votre encadrement, j'ai pu m'amuser et me sentir libre dans la rédaction de ce projet. Il y a eu certes du retard, mais ce temps de travail libéré a été très important dans la recherche de ma voie professionnelle.

A **Bruno Lapied** pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire SiFCIR au cours de ma dernière expérience en laboratoire de recherche. Je reste traumatisée par la manipulation des blattes... mais le travail était extrêmement enrichissant et vos conseils très précieux. Je remercie de manière plus générale toute l'équipe pour leur bienveillance et la bonne ambiance qui anime le laboratoire.

A **Véronique Marchais**, pour m'avoir proposé le stage au sein de ce laboratoire SiFCIR. Je vous remercie également de m'avoir guidé au cours des premières années d'études de pharmacie en spécialité recherche, avec Guillaume Bastiat. Je vous remercie aujourd'hui de me donner l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail.

Je remercie **Pierre Vincent**, pour m'avoir encadré au cours de mon stage de master 2. Je pense que c'est à partir de ce stage que je me suis réellement formée à la rigueur et à la méthodologie scientifique.

Je remercie le **Michael Schossmacher** pour m'avoir donné le goût de la recherche en neurologie, et particulièrement de l'étude des maladies neurodégénératives. Je vous remercie de m'avoir fait confiance en m'acceptant dans votre laboratoire. Ce fut une expérience riche scientifiquement, culturellement et humainement.

A **Franck Letournel** pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Le hasard fait que le premier projet bibliographique que j'ai réalisé en neurologie fut pendant vos cours et portait sur la maladie d'Alzheimer.

J'embrasse, enfin, tous mes proches, qui m'ont soutenu directement pour ce projet, ou indirectement par leur simple présence dans la vie de tous les jours. A m'bapa.

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION

EVOLUTION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- 1. La découverte et la définition de la maladie d'Alzheimer**
- 2. Caractérisation biochimique des lésions-signatures**
 - 2.1. La pathologie amyloïde
 - 2.2. La pathologie tau
- 3. Etude des relations entre les différentes altérations**
 - 3.1. L'âge d'or de l'hypothèse amyloïde : les premiers arguments génétiques
 - 3.2. La révision du modèle amyloïde : la place de la protéine tau prend de l'ampleur
 - 3.2.1. Décalage anatomique et temporel dans la progression de la maladie
 - 3.2.2. La relation entre A β et tau à l'échelle moléculaire
 - 3.3. Vers une vision holistique et intégrée de la maladie

QUELLES SONT LES IMPLICATIONS DES MICROGLIES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

- 1. Présentation générale des microglies**
 - 1.1. Les origines des microglies
 - 1.2. Hétérogénéités et fonctions des microglies
 - 1.2.1. Les microglies homéostatiques
 - 1.2.2. Les microglies activées
 - 1.2.3. L'activation microgiale au cours d'une maladie neurodégénérative
- 2. Les microglies contribuent au développement de la maladie d'Alzheimer**
 - 2.1. Les descriptions histopathologiques
 - 2.2. Les données génétiques
- 3. Une épée à double tranchant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer**
 - 3.1. Les effets bénéfiques des microglies
 - 3.1.1. Les microglies éliminent la charge amyloïde par phagocytose
 - 3.1.2. Les microglies limitent la pathogénicité des plaques amyloïdes en les compactant
 - 3.2. Les effets néfastes des microglies
 - 3.2.1. Les microglies sécrètent des molécules neurotoxiques
 - 3.2.2. Les microglies phagocytent les synapses tau-positives
 - 3.2.3. Les microglies exacerbent la pathologie tau

4. Quelle place pour les microglies dans le modèle de la maladie d'Alzheimer ?

- 4.1. Les microglies sont un médiateur central de la cascade physiopathologique
- 4.2. L'activité microgliale est dépendante du contexte
 - 4.2.1. Contexte temporel
 - 4.2.2. Le contexte spatial
 - 4.2.3. La diversité fonctionnelle intrinsèque
- 4.3. Les microglies sont vectrices de la variabilité de la maladie d'Alzheimer
 - 4.3.1. Le comportement microglial responsable du phénomène de résistance à la maladie
 - 4.3.2. Les microglies à l'origine de l'hétérogénéité phénotypique de la maladie d'Alzheimer ?

PERSPECTIVES

- 1. Vers un nouveau modèle de la maladie d'Alzheimer**
- 2. Un objectif final thérapeutique et d'une médecine personnalisée**

CONCLUSION

OUVERTURE GENERALE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des abréviations

[illegible]

Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première maladie neurodégénérative et est extrêmement coûteuse pour les pays développés. Sa prévalence augmentant avec l'âge, il faut s'attendre qu'avec le vieillissement de la population la situation s'aggrave davantage. De plus, aucun traitement n'existe à ce jour capable de freiner la progression ou de traiter la maladie. Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur.

La MA entraîne la mort progressive et irréversible de certains neurones, induisant à terme des symptômes comme les troubles de la mémoire. Elle est caractérisée par deux lésions signatures : les plaques amyloïdes, des agrégats de peptides de l'amyloïde- β ($A\beta$), et les dégénérescences neurofibrillaires, des agrégats de protéines tau hyperphosphorylées. Ces lésions sont associées à une perte neuronale et synaptique, une atrophie cérébrale et une neuroinflammation chronique.

La complexité des mécanismes moléculaires et cellulaires fait qu'il est difficile de comprendre les causes exactes de la MA. Les chercheurs ont réussi à déterminer les causes génétiques de certaines formes familiales de la maladie, mais ces formes restent largement minoritaires. Pour la grande majorité des cas, la forme de la maladie est sporadique, c'est-à-dire qu'aucune mutation génétique induisant la maladie n'a été détectée. La MA peut donc être considérée comme une maladie d'origine multiparamétrique, ayant à la fois une composante génétique et environnementale.

Cette complexité appelle à élaborer des modèles permettant de mieux cerner l'ensemble de nos connaissances et produire un tableau cohérent de la maladie. L'hypothèse de la cascade amyloïde est un modèle qui a dominé la recherche ces 30 dernières années et oriente aujourd'hui l'essentiel de la recherche académique et industrielle. Cette hypothèse postule que le dérèglement du métabolisme du peptide $A\beta$ est l'évènement clé qui déclenche une chaîne de réactions aboutissant à la mort neuronale. Cette thèse a fourni un cadre idéologique qui a étayé un grand nombre de travaux scientifiques. Elle a subi des modifications au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances mais reste encore aujourd'hui un pilier central dans la recherche sur la MA et est validée par la majeure partie de la communauté scientifique.

Comment se fait-il alors que ce modèle amyloïde n'ait conduit à aucun résultat positif malgré de très nombreux essais cliniques menés au cours de ces dernières années ? Cet échec des études thérapeutiques a abouti à un accroissement des critiques à l'encontre du modèle amyloïde. Une conséquence directe de la remise en question du modèle est notamment la diversification des pistes de recherche, avec l'émergence d'études sur des acteurs différents de $A\beta$. Les microglies, des cellules de l'immunité du cerveau, ont bénéficié de cette diversification de la recherche et ont reçu un gain d'intérêt croissant ces dernières années. Il est aujourd'hui admis que les microglies

jouent un rôle fondamental dans la maladie mais il reste encore à préciser quelle est leur implication exacte dans la pathogénèse de la MA.

La ligne directionnelle de ce travail bibliographique est ainsi de mesurer quelle est l'implication des microglies dans la MA. Ce projet illustre en quoi la recherche sur les microglies permet une ouverture salutaire du cadre de pensée fermée de la maladie gouverné par la thèse amyloïde. Face à l'impasse idéologique où se trouvait le modèle amyloïde initial, les études sur les microglies peuvent constituer un levier de déblocage du modèle. Elles offrent des opportunités de cibles thérapeutiques extrêmement intéressantes et permettent également de renouer avec le modèle amyloïde initial en l'enrichissant et en la complétant par des notions essentielles comme la susceptibilité individuelle.

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence chez l'homme et est l'une des maladies les plus meurtrières et plus coûteuses de ce siècle. Les patients atteints de la MA présentent une perte progressive de la mémoire et des fonctions cognitives impliquant les régions visuospatiales, du langage et des régions motrices. Les deux lésions signatures de la MA sont les plaques amyloïdes, des agrégats de peptides de l'amyloïde- β ($A\beta$) dans le milieu extracellulaire, et les dégénérescences neurofibrillaires, des agrégats de protéines tau hyperphosphorylées à l'intérieur des neurones. Ces lésions sont associées à une perte neuronale et synaptique, une atrophie cérébrale et une neuroinflammation chronique.

Les études cliniques et d'imagerie montre que la MA est une maladie évolutive qui se développe graduellement en différentes phases. Une première phase pré-clinique est caractérisée par le développement de la pathologie amyloïde. Une longue phase cellulaire perdure ensuite pendant plus de 10 ans, au cours duquel la pathologie amyloïde s'amplifie, et des symptômes cognitifs légers peuvent apparaître (MCI pour mild cognitive impairment). Enfin, la phase clinique intervient 15 à 20 ans après la pathologie amyloïde, lorsque la pathologie tau, la mort cellulaire et synaptique apparaissent. C'est au cours de cette phase clinique que les symptômes de la MA s'aggravent ¹.

Sur la base d'études génétiques et biochimiques sur les deux lésions signatures de la MA, l'hypothèse de la cascade amyloïde a été proposée en 1992. Elle postule que l'accumulation d'agrégats de peptides $A\beta$ est l'événement clé de la MA qui déclenche la pathologie tau puis la mort neuronale et synaptique et les symptômes cliniques. L'hypothèse amyloïde a dominé la recherche sur la MA au cours des 30 dernières années, et le métabolisme des peptides $A\beta$ concentre alors l'essentiel des efforts de la recherche. Malheureusement, les essais cliniques visant à réduire le niveau d' $A\beta$ ont jusqu'à présent échoué. En parallèle, dès les années 2000, de nombreuses études suggèrent de plus en plus que la cascade amyloïde à elle seule ne peut pas

expliquer l'ensemble de la pathogénèse. Dans ce contexte, la recherche sur la MA s'est davantage diversifiée et porte aujourd'hui sur des acteurs qui étaient jusque-là peu investigués ².

Les microglies ont bénéficié de cette diversification de la recherche et ont reçu un gain d'intérêt croissant. La recherche sur leur implication dans la MA s'est notamment intensifiée à partir des années 2000, avec la découverte de nombreux facteurs de risque de la MA exprimés par les microglies, de manière préférentielle voir même sélective ³. Grâce aux études génétiques, il apparaît assez vite que les microglies jouent un rôle central dans le développement de la MA. Cependant, il est encore difficile de déterminer si leur rôle est plutôt bénéfique ou néfaste, tant les microglies semblent avoir une fonction à double tranchant dans la pathogénèse de la MA. Cette dernière décennie, une nouvelle théorie de la neuroinflammation s'est développée et intègre dans un nouveau tableau cohérent l'ensemble des activités des microglies qui pouvaient apparaître contradictoires. Elle suggère un rôle bénéfique des microglies dans les premiers termes de la maladie, et un effet néfaste dans les derniers stades.

Cette nouvelle théorie de la neuroinflammation semble compléter et apporter des éléments primordiaux à la thèse amyloïde initiale. Le modèle amyloïde initial ne pouvait pas, par exemple, justifier le fait qu'une personne atteinte par une pathologie amyloïde ne développe pas de MA. La thèse de la neuroinflammation peut justifier ces « résistances » par la meilleure capacité microgliale à contenir la pathogénicité des amas amyloïdes chez certaines personnes. En apportant la notion de susceptibilité individuelle, la thèse de la neuroinflammation rend le modèle Alzheimer plus représentatif de la réalité, et rend mieux compte de la forte hétérogénéité de la maladie.

La première partie de ce travail bibliographique porte sur la construction scientifique ayant abouti au modèle amyloïde actuel. La seconde partie porte sur la place des microglies dans la MA et sur la nouvelle théorie de la neuroinflammation. En dernière partie, je développerais pourquoi il serait bénéfique pour la recherche sur la MA d'ouvrir le cadre conceptuel de la théorie de la cascade amyloïde afin d'y intégrer les notions essentielles acquises avec à la recherche spécifique sur les microglies.

Evolution de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

1. La découverte et la définition de la maladie d'Alzheimer

Depuis 1901, le neuropathologiste allemand Alois Alzheimer suit Auguste Deter, une patiente de 51 ans atteinte de démence, de trouble de la mémoire, de mutisme, de désorientation et d'hallucination. L'observation clinique seule faisait apparaître le cas comme si inhabituel qu'il ne pouvait pas être classé parmi les maladies reconnues à l'époque. En 1906, Auguste Deter décède d'une septicémie à l'âge de 55 ans après 4 ans et demi de maladie, ne pouvant plus se déplacer⁴. En analysant le cerveau post-mortem de sa patiente, Alois Alzheimer observe une importante atrophie cérébrale au niveau du cortex. Cette atrophie résulte d'une lourde perte neuronale. L'avènement de nouvelles techniques de coloration des tissus nerveux au début du XXème siècle permet à Alois Alzheimer d'observer également de nombreux dépôts anormaux au niveau du cortex cérébral. Ces dépôts sont les deux signatures de la MA, aujourd'hui connus sous le nom de plaques amyloïdes, présents dans le milieu extracellulaire, et les dégénérescences neurofibrillaires, présentes à l'intérieur des neurones. C'est la première fois que les dégénérescences neurofibrillaires sont observées. A l'inverse, les plaques amyloïdes ont déjà été observé auprès de personnes âgées atteintes de ce qui se nommait à l'époque « démence sénile », c'est-à-dire une démence qui apparaît avec le vieillissement.

Dans un article publié en 1907, Alois Alzheimer émet la théorie selon laquelle les deux lésions physiopathologiques qu'il a observées dans le cerveau d'Auguste Deter sont liées à ses symptômes⁴. Cette hypothèse sera appuyée par l'ajout de nouveaux cas similaires quelques années plus tard par Gaetano Perusini⁵. Cela participera à la reconnaissance de cette maladie par les spécialistes des démences en tant qu'unité clinique. En 1910, Emil Kraepelin invente alors le terme « maladie d'Alzheimer », et avec prudence, la décrit comme une « démence présénile », c'est-à-dire une démence qui surviendrait avant l'âge de 65 ans. Pendant de longues décennies, la MA sera donc définie, à tort, comme une pathologie présénile extrêmement rare, touchant uniquement le sujet considéré comme jeune.

Pendant la première moitié du siècle, à la suite de cette première phase de découverte de la maladie, peu d'avancées sont faites sur la recherche du processus et des causes menant à la MA. Ce manque d'avancées de la recherche pourrait être lié à des limites d'ordre technique mais également idéologique. En effet, la MA est inconnue du public et reste aux yeux de la communauté scientifique une affection neurologique extrêmement rare, restreinte aux populations jeunes, les personnes âgées atteintes de démence « séniles » étant jusque-là exclus du champ de la maladie. Cela a pu avoir comme conséquence une faible prise de conscience des

répercussions que pouvait avoir la maladie sur la société. Il faudra attendre les années 1970 pour que la conception de la MA change et que la séparation stricte entre la « démence présénile » que constituait alors la MA et les « démences séniles » soit remise en question.

Les travaux des anatomopathologistes américains Meta Neumann et Robert Cohn seront un marqueur fondamental de ce changement de conception de la maladie. Dans les années 50, ils étudient 210 cerveaux de personnes décédées à un âge avancé de ce qu'on considère à l'époque de « démence sénile ». Ils découvrent qu'une grande majorité des cerveaux étudiés présentaient des plaques amyloïdes. De manière plus surprenante, ils observent également des dégénérescences neurofibrillaires, lésions qui jusque-là n'avaient encore jamais été détectées chez ces personnes démentes à cause des techniques de coloration antérieures. A partir de ces travaux, les barrières floues entre démence présénile et démence sénile commencent à se lever. Se basant sur leurs résultats, Neumann et Cohn émettent l'hypothèse selon laquelle les personnes « déments séniles » qui développent les deux lésions – plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires – ont en réalité une maladie de type Alzheimer. Ils estiment ainsi que la proportion de personnes atteintes par la MA serait bien plus importante en réalité...

Bien que leur théorie n'ait que peu de répercussions au moment de la publication de leurs résultats en 1953, leurs idées seront reprises et portées par le neurologue américain Katzman en 1976 ⁶. Katzman utilise sa notoriété et réitère la proposition de supprimer toute distinction entre « démence sénile » et MA selon le seul critère de l'âge. De la même manière que Meta Neuman et Robert Cohn, il propose de regrouper dans une seule maladie, toute affection réunissant les symptômes de la MA et les deux lésions caractéristiques : plaque amyloïde et dégénérescence neurofibrillaire. Il estime alors que les deux tiers des cas de démence sénile sont en fait des maladies d'Alzheimer, faisant de la MA la principale cause de démence chez les personnes âgées. Ainsi, de maladie rare et peu connue, la MA devient une affection neurologique très répandue et meurtrière. Cette maladie tueuse de premier ordre - selon les termes de Katzman, « a major killer » - alarme les médecins et les épidémiologistes chargés du comptage des maladies. Les chiffres ne cesseront d'augmenter. Pour illustrer l'effet significatif et alarmant que procurera la publication de Katzman en 1976, un premier congrès mondial sur la MA se tiendra l'année suivante. Quelques années plus tard, des études épidémiologiques reconnaîtront la MA comme la principale forme de démence chez les personnes âgées, et sa croissance est estimée exponentielle dans les décennies à venir ⁷ (**Figure 1**).

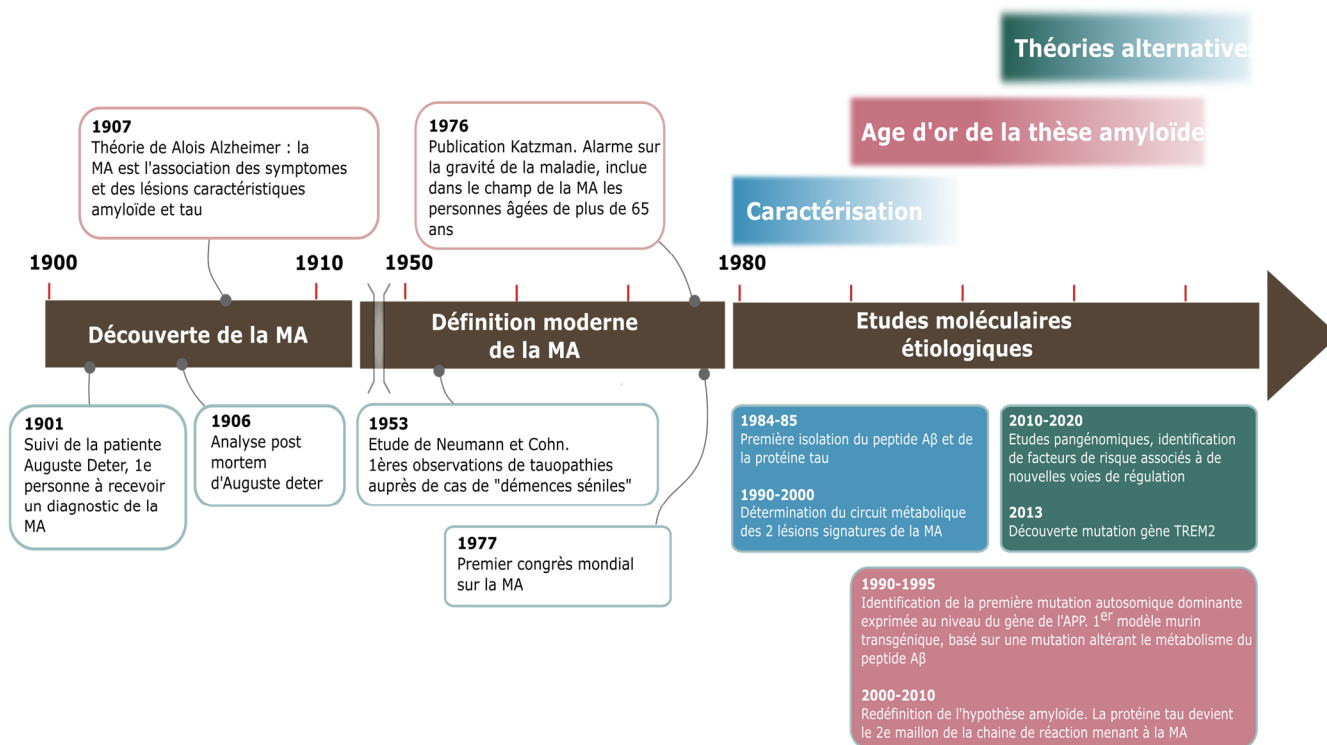


Figure 1. Un bref historique de la recherche sur la maladie d'Alzheimer

L'histoire de la recherche sur la maladie d'Alzheimer peut se composer en trois grandes phases. Au cours de la première phase, au début du 20^e siècle, des chercheurs-neurologues comme Alzheimer et Perusini découvrent la maladie et caractérisent pour la première fois ses symptômes et ses caractéristiques lésionnelles. Durant la 2^e phase, une nouvelle conception de la MA associant à la fois les symptômes et les lésions typiques de la maladie est acceptée par la communauté scientifique. Cela a permis d'intégrer une large proportion des personnes âgées démentes dans le champ de la MA, alors qu'ils en étaient jusque-là exclus. De maladie peu connue, la MA devient alors une maladie très répandue et meurtrière. Enfin, la 3^e phase consiste en la recherche de l'étiologie de la maladie dans l'optique de trouver un traitement. Elle se compose d'études de caractérisation des éléments structurants de la maladie, de l'élaboration et de l'application de modèles théoriques permettant de mieux comprendre les chaînes de réaction aboutissant à la maladie.

2. Caractérisation biochimique des lésions-signatures

L'adoption d'un nouveau cadre idéologique définissant la MA, offre de nombreux objets d'études au niveau histologique : les deux lésions signatures de la MA – les plaques amyloïdes et les neurodégénérescences fibrillaires – ainsi que les lésions inflammatoires, la perte neuronale et synaptique décrits dès les premières descriptions d'Alois Alzheimer. Dans un premier temps, l'attention des chercheurs portera davantage sur les deux lésions signatures de la MA. L'identification et la caractérisation biochimique des principaux acteurs impliqués dans ces lésions constituent une étape essentielle dans la résolution du processus physiopathologique menant à la maladie.

2.1. La pathologie amyloïde

Le peptide A β a été mis en évidence en 1984 par le pathologiste George Glenner comme étant le constituant majeur des plaques amyloïdes ⁸. En isolant ce peptide à partir de cerveaux de patients atteints par la MA, les études biochimiques ont permis de décrypter les processus métaboliques de la production des peptides A β , les voies d'assemblage menant à leur agrégation en plaques amyloïdes, puis leur élimination par catabolisme et par clairance (**Figure 2.A**). Les biochimistes établissent que c'est le déséquilibre entre la production et l'élimination qui induit l'accumulation puis l'agrégation des peptides A β ⁹.

La production des peptides A β est obtenue à partir d'une protéine précurseur, le *β -amyloid precursor protein* dit APP. L'APP est une grande protéine transmembranaire codée par un gène situé sur le chromosome 21. Elle est clivée de manière séquentielle soit par la sécrétase α soit par la sécrétase β (BACE-1), qui sont des sécrétases appartenant aux voies non-amyloïdogénique et amyloïdogénique respectivement. En condition physiologique, 90% de l'APP est clivé par la sécrétase α non amyloïdogénique, et forme des fragments d'APP alternatifs. Dans la voie de production amyloïdogénique, le clivage par la sécrétase β génère un fragment qui sera ensuite clivé une deuxième fois par la γ -sécrétase. La γ -sécrétase, formée par un complexe protéique comprenant la préséniline 1 et 2 (PS1 et PS2), permet la libération du peptide A β ¹⁰. Sur la base du site de coupure de la γ -sécrétase, différentes isoformes d'A β peuvent être produites, notamment les isoformes A β 40 et A β 42 qui composent les plaques amyloïdes ¹¹. Plus la forme d'A β est longue, plus ils seront hydrophobes et auront une forte propension à former des agrégats.

Concernant l'élimination des peptides A β , une partie est réalisée par catabolisme. Deux enzymes responsables de la majeure partie de la dégradation des peptides A β ont été identifiés. Il s'agit de deux métalloprotéases : la néprilysine (NEP) ; et l'enzyme dégradant l'insuline (insulysine ; IDE) ^{12,13}. Enfin, la quantité de peptides A β qui reste non dégradée sera pris en charge par un mécanisme de clairance permettant le transport des peptides à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et dans la circulation.

L'oligomérisation des peptides A β se produit ensuite à travers de nombreux intermédiaires distincts. Les monomères A β nouvellement formés ont tendance à s'agréger en petits oligomères globulaires qui seraient déjà d'une grande toxicité ¹⁴. Ces oligomères s'associent ensuite pour former des oligomères plus larges, toxiques également. Se forment ensuite les protofibrilles, qui sont assemblées en feuillets β et sont les précurseurs solubles des fibrilles. Contrairement aux autres métabolites, les fibrilles sont des structures thermodynamiquement stables, structurellement organisées, très insolubles et composées de répétitions de feuillets β . Enfin, les plaques amyloïdes sont composées de ces fibrilles A β insolubles et constituent la conformation finale de l'agrégation d'A β ⁹.

Il existe deux types de plaques amyloïdes : les plaques diffuses et les plaques à cœur dense. Les plaques diffuses sont des nuages amorphes faiblement organisés tandis que les plaques à cœur dense ont un centre compact entouré d'un halo. Les plaques amyloïdes se trouvent généralement dans le milieu extracellulaire. Lorsqu'elles s'associent avec des distorsions d'axones ou de dendrites composés d'agrégats de protéine tau, elles forment ce qu'on appelle des plaques neuritiques. Les peptides Aβ peuvent également s'accumuler dans la paroi des vaisseaux sanguins du système nerveux central engendrant ce qu'on appelle une angiopathie amyloïde, ce qui peut contribuer au déclin cognitif chez les patients MA ⁸.

2.2. La pathologie tau

En 1985, la protéine tau est pour la première fois identifiée comme le composant principal des dégénérescences neurofibrillaires (**Figure 2.B**) ^{15,16}. Cette protéine est présente de manière physiologique dans les axones des neurones et elle est associée aux microtubules. Elle peut réguler la polymérisation et la dynamique des microtubules, et joue ainsi un rôle majeur dans le transport intracellulaire en polymérisant et stabilisant les microtubules des axones et la croissance axonale ¹⁷. Il a également été proposé que la protéine tau joue un rôle dans le maintien des projections neuronales et dans la fonction synaptique. Une déstabilisation des protéines tau pourrait donc contribuer au dysfonctionnement synaptique ¹⁸.

La phosphorylation des protéines tau permet de réguler la polymérisation des microtubules. Lorsque la protéine tau est phosphorylée, son affinité pour les microtubules est moindre, et elle a tendance à s'en détacher. Une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau conduit ainsi à une perte d'affinité des protéines tau pour les microtubules et entraîne leur libération. Les protéines tau libérées peuvent ensuite s'agréger et former des filaments appariés en hélice dont l'accumulation conduit à différentes pathologies tau ¹⁹. Cette accumulation et cette agrégation des protéines tau se réalise au niveau du compartiment somatodendritique des neurones et peut migrer au niveau des synapses. Lorsque les agrégats de protéines tau se trouvent au niveau du soma des neurones, il s'agit de dégénérescences neurofibrillaires. En dehors de la MA, les différentes formes de pathologies tau retrouvées dans le noyau, les dendrites, axones et synapses des neurones se réunissent dans un ensemble de maladies connues sous le nom de tauopathies ²⁰.

De nombreuses études ont démontré que la protéine tau est capable de se propager d'un neurone à l'autre, mais le mécanisme n'est pas encore clarifié. D'autre part, il reste également à préciser quelle variété de tau est la plus toxique : les agrégats insolubles, les formes oligomériques solubles ?

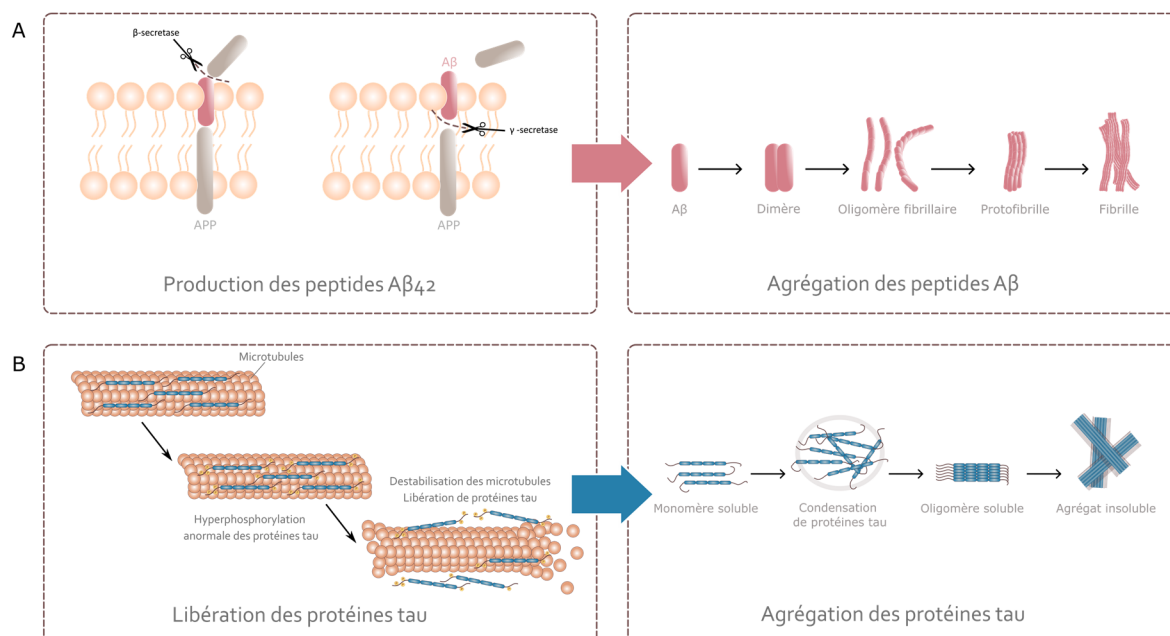


Figure 2. Schémas simplifiés de la formation des lésions signatures de la maladie d'Alzheimer

(A) Les peptides Aβ₄₂ monomériques sont produits à partir de la protéine transmembranaire APP par son clivage séquentiel par deux enzymes, la β-sécrétase et la γ-sécrétase. Les peptides Aβ₄₂ extracellulaires s'agrègent de manière ordonnée pour former des fibrilles de Aβ₄₂, eux même à l'origine des plaques amyloïdes. (B) Les protéines tau sont présentes de manière physiologique dans les axones des neurones associées aux microtubules. Une hyperphosphorylation de ces protéines tau, qui intervient au cours de la MA, provoque leur libération et la déstabilisation des microtubules. Libérées, ces protéines tau monomériques peuvent se condenser en différents assemblages protéiques avec des structures et des propriétés physicochimiques diverses. Ces assemblages peuvent évoluer en de larges agrégats fibrillaires insolubles au sein des neurones et former les dégénérescences neurofibrillaires.

3. Etude des relations entre les différentes altérations

La prochaine étape dans la recherche sur la MA a pour objectif de mieux comprendre les interactions entre les différents acteurs impliqués dans la maladie, complétant ainsi les études descriptives antérieures. Une problématique fondamentale est de déterminer la place qu'occupent les différentes lésions de la MA dans la pathogénèse et les relations qu'elles ont les unes par rapport aux autres. De nombreuses hypothèses se sont alors développées pour répondre à cette problématique et proposer un processus mécanistique menant à la maladie. Particulièrement, l'hypothèse de la cascade amyloïde, formulée pour la première fois en 1992 par Hardy et Higgins, stipule qu'une production excessive d'Aβ est l'évènement pathologique clé et central qui entraîne tous les autres changements pathologiques ²¹ (**Figure 3**). Ce modèle domine la scène scientifique et guide la recherche sur la MA depuis les 30 dernières années. Il ne cessera de se complexifier et d'être remis en cause au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances.

3.1. L'âge d'or de l'hypothèse amyloïde : les premiers arguments génétiques

A partir des années 90, de nombreuses découvertes génétiques vont appuyer l'idée que le peptide A β joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie. Selon la théorie amyloïde, la dérégulation du métabolisme des peptides A β est nécessaire et suffisante pour déclencher une cascade de processus métaboliques menant à la maladie.

La formulation initiale de l'hypothèse amyloïde repose en partie sur l'étude de la relation entre la MA et la trisomie 21, ou syndrome de Down, une anomalie entraînant la triplication du chromosome 21. En 1985, il a été démontré que les patients atteints du syndrome de Down développent une pathologie amyloïde dès l'enfance, la grande majorité d'entre eux développant une démence avant l'âge de 50 ans ²²⁻²⁵. Le lien entre les deux pathologies se resserre d'autant plus avec la découverte que le gène de l'APP se trouve justement au niveau du chromosome 21, tripliqué dans le cas du syndrome de Down ²⁶⁻²⁸. L'hypothèse alors proposée est que les personnes atteintes de trisomie 21 développent une neuropathologie typique de la MA à cause de cette triplication du gène APP, induisant une production excessive de ce précurseur du peptide A β au cours de la vie qui conduit à la production, l'accumulation puis l'agrégation de peptides A β . Cette hypothèse sera confirmée ultérieurement avec la démonstration qu'une translocation partielle sur une partie du chromosome 21, en dehors du locus du gène APP, n'est pas associée à une neuropathologie de type Alzheimer, tandis que la microduplication du gène APP mais pas du reste du chromosome 21 induit une MA mais pas de syndrome de Down ^{29,30}. C'est donc bien la translocation au niveau du gène de l'APP qui induit la neuropathologie de type Alzheimer.

Cette liaison établie entre mutation du gène de l'APP et MA a conduit à la poursuite de la recherche d'autres gènes à l'origine de la maladie. Il s'est ainsi opéré une recherche active de familles présentant une MA autosomique dominante. En 1990, la première mutation autosomique dominante portant sur le gène de l'APP sur le chromosome 21 est identifiée ³¹. Deux autres mutations autosomiques dominantes sont découverts en 1995 au niveau des gènes codant la PS1 et PS2, situés respectivement sur les chromosomes 14 et 1, ^{32,33}, et qui seront identifiés plus tard comme les sites catalytiques de la γ -sécrétase ¹⁰. Ces trois mutations autosomiques dominantes induisent une augmentation de la production de peptides A β , de plus grande taille et donc plus hydrophobes et ayant une forte propension à l'agrégation allant ainsi dans le sens de l'hypothèse de la cascade amyloïde ³⁴.

En parallèle, un premier facteur de risque à la MA, le gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) a été découvert en 1990, également lié avec le métabolisme de A β . A l'inverse des mutations autosomiques portant sur les gènes de APP, PS1, PS2 qui induisent plutôt des formes précoces de la maladie, les allèles E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE4) sont des facteurs de risque des formes

tardives sporadiques de la MA ^{35,36}. Il s'est établi ainsi que les allèles ApoE4 s'observent chez 30 à 60% des patients MA ³⁷. En plus de jouer sur l'incidence de la maladie, la présence d'ApoE4 semble également aggraver la MA auprès de ceux qui l'expriment. En effet, les personnes atteintes de MA qui expriment ApoE4 ont une plus forte densité de plaques amyloïdes que les patients MA qui n'expriment pas cet allèle ³⁸. D'autre part le nombre d'allèle d'ApoE4 influence la précocité d'apparition de la maladie ³⁹. De nombreuses études démontrent que l'allèle ApoE4 joue un rôle dérégulateur du métabolisme de A β en entravant la clairance des peptides A β dans le cerveau, entraînant une accumulation puis une agrégation excessive des peptides A β et induisant enfin une neuropathologie typique de la MA en aval ^{40,41}. On considère aujourd'hui que le polymorphisme du gène ApoE est le risque le plus fort pour l'apparition tardive de la MA ⁴².

Ainsi, les premières données génétiques sur la MA sont tous centrées autour de la dérégulation du métabolisme de A β , et confortent sur la place centrale et essentielle que détient le peptide A β sur le développement de la maladie. Sur la base de ces arguments génétiques, l'hypothèse de la cascade amyloïde est admise par une grande partie de la communauté scientifique. En conséquence, les efforts de recherche sur A β s'intensifient et offrent des espoirs sur le développement de nouvelles thérapies. Dès lors, de premiers modèles animaux se développent, basées sur des mutations impactant le métabolisme de A β . C'est ainsi que le premier modèle murin transgénique qui réussit à récapituler les principales caractéristiques de la MA est développé en 1995, portant une mutation du gène de l'APP ^{43,44}.

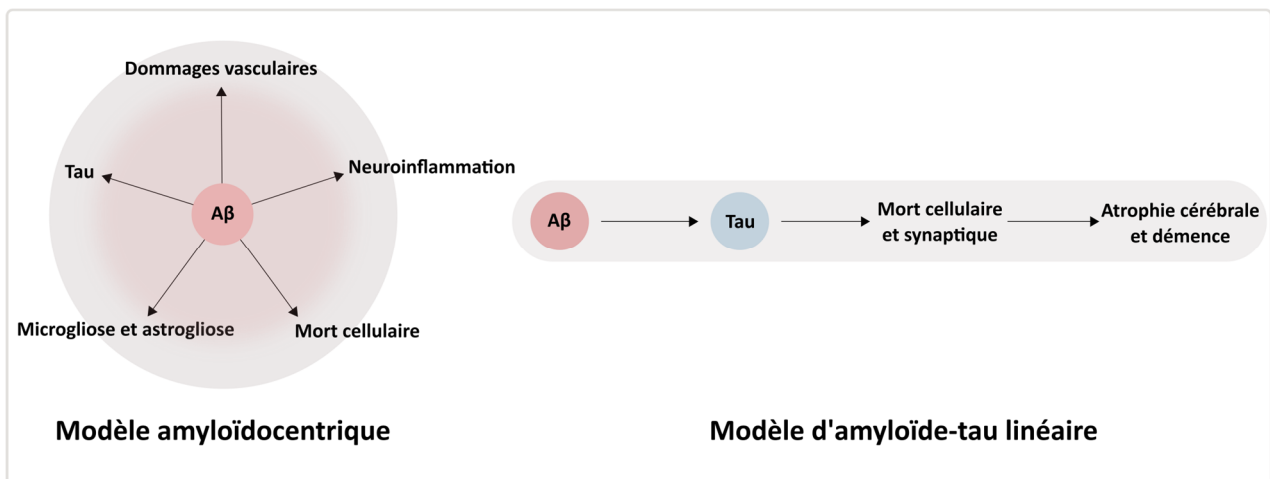


Figure 3. Evolution de l'hypothèse de la cascade amyloïde

L'hypothèse de la cascade amyloïde a dominé le terrain de la recherche sur la MA pendant de nombreuses années. Elle est d'abord initiée dans les années 90 par Hardy et Higgins lorsque les percées de la génétique révèlent un rôle central des peptides A β , et forme ce qu'on peut appeler aujourd'hui le modèle amyloïdocentrique. Des années plus tard, la découverte du rôle prépondérant de la protéine tau amène à une redéfinition du modèle amyloïde pour obtenir un modèle bi-protéinique A β -tau.

3.2. La révision du modèle amyloïde : la place de la protéine tau prend de l'ampleur

3.2.1. Décalage anatomique et temporel dans la progression de la maladie

L'ensemble des études génétiques suggère qu'une dérégulation du métabolisme de A β constitue le facteur initiateur de la MA et serait à l'origine de tous les événements physiopathologiques de la MA, comprenant les enchevêtrements neurofibrillaires de tau, le dysfonctionnement synaptique, l'inflammation, la neurodégénérescence puis la démence. Cependant, de nombreuses études démontrent qu'il existe une disjonction entre le dépôt des plaques amyloïdes et les autres événements pathologiques de la MA, soutenant l'idée que la dérégulation du métabolisme de A β à elle seule n'est pas suffisante pour conduire à la perte neuronale. Il existe deux types de décalages dans le modèle amyloïde initial mis en évidence qui justifient cette idée : un décalage anatomique et un décalage temporel.

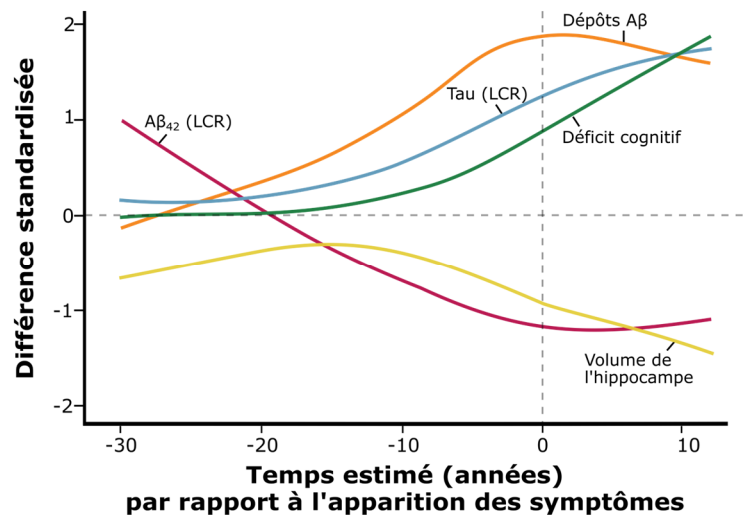
Concernant le décalage temporel, de nombreuses études longitudinales confirment que les anomalies du métabolisme de A β précèdent toutes les autres pathologies (**Figure 4.A**). En 2012, l'équipe de Bateman a ainsi proposé une chronologie des changements physiopathologiques de la maladie dans une grande cohorte de personnes ayant une mutation autosomique dominante induisant la MA (APP, PSEN1 ou PSEN2) ^{1,53}. En accord avec les précédentes études longitudinales, ils établissent que la première anomalie détectée est une augmentation du niveau de A β 42 dans le liquide céphalorachidien (LCR) plus de 25 ans avant l'apparition estimée des symptômes cliniques, suivi d'une amyloïdose cérébrale. Ensuite, les dépôts amyloïdes seraient accompagnés d'une tauopathie. 3 à 5 ans après la tauopathie, une atrophie cérébrale et un déficit cognitif apparaissent. Ces études longitudinales montrent qu'au cours de la longue période asymptomatique appelée phase cellulaire, la pathologie amyloïde serait à l'initiative de tout processus neuropathologique puis serait relayé par d'autres biomarqueurs neurodégénératifs comme la pathologie tau. La pathologie tau apparaîtrait ainsi seulement quelques années avant le déclin cognitif, contrairement à la pathologie amyloïde qui se développe plus de 20 ans avant sans entraîner de symptômes cliniques, et constituerait ainsi la cause proximale de la démence.

A ce décalage temporel, se rajoute un décalage anatomique entre la pathologie amyloïde et les symptômes cliniques (**Figure 4.B**). De nombreuses études transversales montrent que les pathologies tau et A β ont un profil topographique spatialement différent l'un de l'autre. Du côté de la pathologie amyloïde, il est ainsi connu depuis les années 1968 que son évolution n'est pas corrélée avec la mort cellulaire et les symptômes cliniques ⁴⁵. Durant le développement de la maladie, les plaques amyloïdes ont pour origine le néocortex et progressent ensuite vers les structures plus profondes, comme l'hippocampe et le cortex entorhinal. Cette progression ne coïncide pas avec celle de la mort neuronale, qui suit un chemin inverse : elle commence au

niveau du cortex entorhinal et se dirige vers l'hippocampe et enfin vers le néocortex ⁴⁶⁻⁴⁸. A l'inverse, le schéma topographique de la pathologie tau corrèle bien mieux avec celui de la mort cellulaire, apparaissant également au niveau du cortex entorhinal et se dirigeant ensuite vers l'hippocampe pour enfin arriver au niveau du néocortex ⁴⁶⁻⁴⁸. Cette corrélation entre pathologie tau et déficit cognitif est également appuyée par des études d'imagerie métaboliques plus récentes ⁴⁹⁻⁵¹. Il faut également ajouter que la progression de l'atrophie cérébrale est dépendante de la progression de la tauopathie, qui peut varier d'une personne à l'autre. Selon les zones du cerveau où la pathologie tau se déploie, différentes formes cliniques plus ou moins graves peuvent se développer ⁵².

Dans la formulation initiale de l'hypothèse amyloïde, il est suggéré que la pathologie amyloïde est nécessaire et *suffisante* pour déclencher toute la chaîne de réactions induisant la MA. Pourtant, l'ensemble des données anatomiques et longitudinales montre que la pathologie tau est au moins aussi importante dans le processus physiopathologique que la pathologie amyloïde. Temporellement secondaire à la pathologie amyloïde, la pathologie tau est en effet fortement corrélée aux symptômes cliniques. La forme clinique et la gravité de la maladie dépend également des zones cérébrales touchées par la pathologie tau. Cette corrélation pathologie tau – démence est ainsi à la fois temporelle (démontrée par les études longitudinales) et anatomique (démontrée par les études transversales). Selon ce nouveau modèle amyloïde, la pathologie amyloïde semble nécessaire pour initier la cascade biologique, mais n'est pas suffisante pour induire une démence. Le deuxième maillon critique de la chaîne est la pathologie tau. Certains chercheurs avancent que la pathologie amyloïde déstabiliserait et affaiblirait le circuit neuronal favorisant le déploiement de la pathologie tau, offrant ainsi un terrain propice à sa progression. Ces notions sont alimentées et approfondies par les nombreuses études effectuées à l'échelle des neurones et des molécules, et sont abordées dans la partie suivante.

A



B

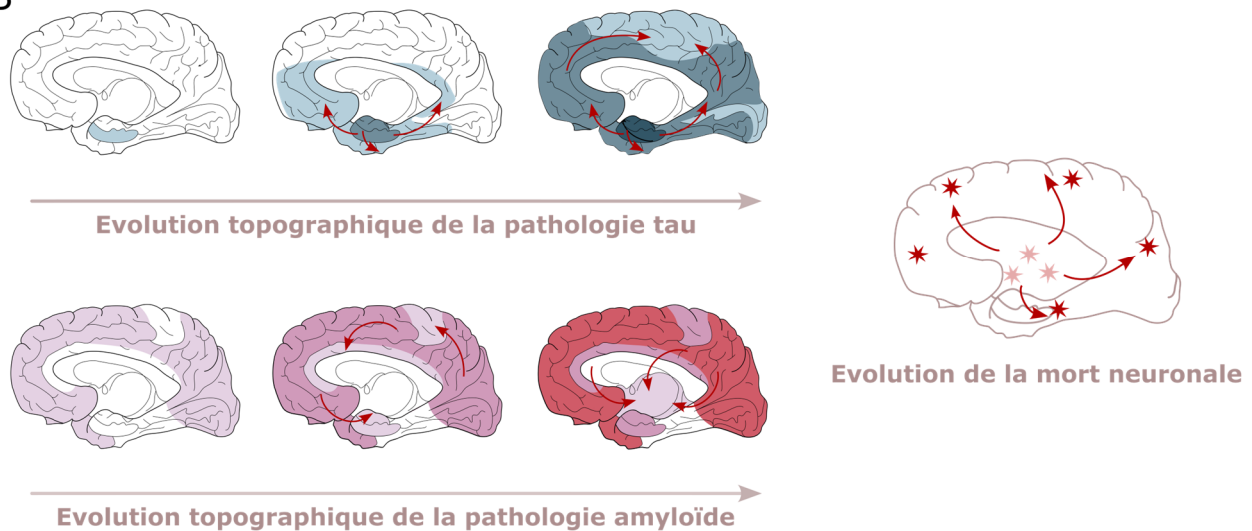


Figure 4. Evolution temporelle et anatomique des lésions de la maladie d'Alzheimer

Le décalage anatomique et temporel de la progression de la maladie semblent démontrer que la cause proximale de la mort neuronale et de la démence serait la pathologie tau, plutôt que la pathologie amyloïde. (A) Comparaison des changements biologiques en fonction du temps estimé à partir duquel les symptômes de la maladie d'Alzheimer s'initient - graphique repris et adapté de Bateman 2012. Les différences normalisées sont indiquées en fonction du nombre d'années estimées à partir de l'apparition prévue des symptômes et représentées par une courbe ajustée. L'ordre des différences suggère une diminution de l'Aβ42 dans le LCR suivie de dépôts d'Aβ dans le parenchyme, puis une augmentation de tau dans le LCR suivie d'une atrophie de l'hippocampe et des changements cognitifs et cliniques (mesurés par le Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, un outil permettant de déterminer le stade clinique de la démence) survenant plus tard. (B) Comparaison de l'évolution topographique de la pathologie amyloïde, de la pathologie tau et de la mort neuronale. Les pathologies amyloïdes et tau ont un profil topographique opposé. La pathologie amyloïde a pour origine le néocortex et progresse ensuite vers les structures profondes, comme l'hippocampe et le cortex entorhinal. A l'inverse, la pathologie tau commence au niveau du cortex entorhinal et se dirige vers l'hippocampe pour envahir le néocortex. Cette progression anatomique coïncide avec celle de la mort neuronale, qui se développe des structures profondes et se dirige vers le néocortex.

3.2.2. La relation entre A β et tau à l'échelle moléculaire

Les études sur souris transgéniques ont permis de mieux caractériser la relation entre la protéine tau et le peptide A β et montrent que la pathologie amyloïde induit et aggrave la pathologie tau. En 2001, l'équipe de Lewis compare la charge de la pathologie tau chez deux types de souris transgéniques : des souris transgéniques développant la pathologie tau, et des souris double transgéniques développant à la fois la pathologie tau et la pathologie amyloïde. Chez ces derniers, la pathologie tau est plus importante, cela suggère que la présence de la pathologie amyloïde potentialise le processus d'apparition de la pathologie tau ^{54,55}. Dans un article publié la même année, des chercheurs injectent directement des fibrilles A β synthétiques dans l'hippocampe de souris exprimant la protéine tau humaine. Une augmentation des dégénérescences neurofibrillaires est alors observée dans certaines régions de projections de l'hippocampe, montrant également que la pathologie amyloïde est capable d'aggraver la pathologie tau ⁵⁶. En 2010 selon un protocole similaire, une équipe démontre que la pathologie amyloïde augmente également la précocité d'apparition de la pathologie tau ⁵⁷. De plus récentes études récapitulent ces résultats en montrant que les plaques amyloïdes créent un environnement qui facilite l'amplification rapide des fibrilles tau en larges agrégats, qui apparaissent d'abord sous leur forme associée aux plaques neuritiques, puis se propagent dans le cytoplasme et le noyau des neurones environnants selon un phénomène d'encensement secondaire ^{58,59}.

Il existe également des études in vitro appuyant les données obtenues in vivo. Ainsi, dans des cultures primaires de neurones hippocampiques de rongeurs, l'exposition à des fibrilles A β synthétiques induit une hyperphosphorylation de la protéine tau qui s'accumule dans le compartiment somatodendritique et induit une dégénérescence de ces neurones en quelques jours ^{60,61}. En revanche, si ces neurones primaires sont dépourvus de protéine tau, ils sont épargnés des anomalies induites par les fibrilles A β synthétiques ⁶¹⁻⁶³. Si les protéines tau sont réintroduits dans ces mêmes neurones, la toxicité induite par les fibrilles A β réapparaît. Cela montre que la pathologie amyloïde induit une neurodégénérescence seulement en présence de protéine tau, et que ce mécanisme passe par l'augmentation de la phosphorylation des protéines tau. Cette phosphorylation tau met en jeu des kinases qui se retrouvent activées en réponse à une injection des fibrilles A β ^{53,61}.

Le tableau commun qui se dégage de l'ensemble de ces études est que les dépôts amyloïdes facilitent la progression de la pathologie tau, selon un ou des mécanismes qui pourraient inclure la phosphorylation des protéines tau, entraînant par la suite une dégénérescence progressive des processus neuronaux. Les dépôts amyloïdes exacerbent la pathologie tau qui devient capable de s'auto-propager à travers les projections neuronales de cellule en cellule selon un mécanisme encore inconnu, continuant ensuite de manière autonome la suite de la chaîne de réaction

destructrice. D'une manière plus imagée, selon les termes de Bloom, il est estimé que dans cette cascade physiopathologique « A β is the trigger and tau is the bullet » ⁶⁴

3.3. Vers une vision holistique et intégrée de la maladie

En raison de la dominance du modèle amyloïde, la recherche thérapeutique s'est entièrement tournée vers l'identification de substances capables de réduire l'accumulation des peptides amyloïdes pathologiques, soit en diminuant la production et l'agrégation d'A β , soit en améliorant la clairance ^{65,66}. Malheureusement, la majorité de ces essais cliniques ne s'est pas révélée satisfaisante chez l'homme. En effet, ces thérapies anti-A β ont permis de réduire l'accumulation des peptides A β pathologiques sans pour autant ralentir le déclin cognitif.

Plusieurs arguments convaincants ont été déployés pour expliquer le manque d'efficacité de l'approche anti-A β et ont abouti à des efforts d'amélioration de la modélisation des essais cliniques ⁶⁷. Tout d'abord, de nombreux chercheurs ont suggéré que l'échec de ces thérapies anti-A β pourrait être en partie liée au fait que ces traitements aient été administrés chez des personnes présentant déjà des symptômes cliniques de la maladie, c'est-à-dire que la perte neuronale et synaptique s'étaient déjà opérées. Par conséquent, puisque ces thérapies luttent contre les causes et ne contribuent pas au rétablissement neuronal, il était vain d'espérer une amélioration de la clinique, et il fallait plutôt tester ces thérapies pendant les stades précoces de la maladie en tant que prévention primaire. D'autre part, la question même de la cible amyloïde a été mise en question : bien que le peptide A β semble effectivement jouer un rôle essentiel dans l'initiation de la cascade physiopathologique de la MA, cibler la pathologie amyloïde pourrait ne pas suffire à stopper des processus neurodégénératifs irréparables en aval qui peuvent progresser indépendamment de la pathologie amyloïde une fois qu'une accumulation significative de A β ait eu lieu. La protéine tau ne peut pas non plus être une cible thérapeutique intéressante puisqu'elle est présente de manière ubiquitaire dans plusieurs organes et qu'elle a des fonctions indispensables.

L'échec de la recherche thérapeutique est lourdement préjudiciable pour la recherche académique. En effet, la déception provoquée par les résultats mitigés des essais cliniques anti-A β a ouvert la voie aux critiques et à la remise en question du modèle amyloïde théorique. Le modèle amyloïde tel que conçu aujourd'hui n'est pas encore capable d'expliquer l'entière des phénomènes physiopathologiques survenant au cours de la maladie. Comment expliquer par exemple qu'une personne développant une pathologie amyloïde très avancée ne développe pas de pathologie tau ni de symptômes cliniques de type Alzheimer ⁶⁸⁻⁷¹ ?

D'autre part, le modèle amyloïde semble répondre à une conception essentiellement génétique de la maladie. En effet, le modèle s'est développé grâce à la découverte des mutations autosomiques de la maladie altérant le métabolisme de A β , et continue encore de se développer

grâce à l'utilisation de modèles animaux transgéniques portant ces même mutations. Pourtant, les formes familiales constitue une part largement minoritaire des personnes atteintes de la MA (<1%). Il n'est donc pas certain que ce modèle soit applicable aux formes sporadiques de la maladie.

L'ensemble de ces critiques et l'échec des médicaments ciblant A β à apporter un bénéfice thérapeutique nous contraint d'explorer de nouveaux paradigmes. Pour contrer cette impasse de la recherche thérapeutique et fondamentale, il peut ainsi sembler judicieux d'élargir les pistes de recherche en étudiant des acteurs qui étaient jusque-là peu investigués. En particulier, avec l'avènement des études d'association à l'échelle du génome, d'autres facteurs de risques que l'ApoE4 sont découverts. Décrivant un effet toutefois plus faible et plus rare que l'ApoE4, ils ont contribué à délimiter des processus biologiques supplémentaires dans la pathogénèse de la MA. Parmi eux se trouve l'inflammation et le système immunitaire ⁷². Une attention de plus en plus croissante portera alors sur l'acteur qui représente le système immunitaire dans le système nerveux central : la microglie, une cellule gliale qui fait l'objet d'intenses recherches, et dont il reste encore à déterminer si son activité est plutôt bénéfique ou néfaste dans le processus neurodégénératif.

Quelles sont les implications des microglies dans la maladie d'Alzheimer ?

1. Présentation générale des microglies

1.1. Les origines des microglies

Les microglies sont des cellules de l'immunité innée retrouvées au niveau du système nerveux central, et considérées comme les analogues des macrophages pour le reste de l'organisme. Dès 2010, il a été démontré que leur origine est extérieure au cerveau : elles dérivent de cellules myéloïdes primitives du sac vitellin puis migrent et envahissent très tôt le parenchyme cérébral, au cours du développement embryonnaire lorsque la barrière hémato-encéphalique ne s'est pas encore formée ^{73,74}. Elles résident ensuite et se renouvellent dans le cerveau tout au long de la vie, acquérant une signature transcriptomique très différente de celle des macrophages circulants.

1.2. Hétérogénéités et fonctions des microglies

Les microglies constituent 10% de l'ensemble des cellules du système nerveux central adulte, mais ils sont caractérisés par une hétérogénéité considérable. De nombreuses populations microgliales sont définies grâce à une signature transcriptionnelle spécifique et des fonctions différentes.

1.2.1. Les microglies homéostatiques

A l'état physiologique, c'est-à-dire en l'absence de dérégulation du tissu nerveux, les microglies sont en état de « repos » ou sous leur forme « homéostatique ». Les microglies homéostatiques, malgré leur nom, contribuent activement à la régulation des fonctions physiologiques du cerveau.

Au cours du développement, elles ont une forme amiboïde et jouent un rôle essentiel dans le remodelage et le développement du cerveau. Elles participent à la construction des circuits neuronaux en éliminant par phagocytose ou en induisant l'apoptose cellulaire de neurones surnuméraires, de cellules mortes ou endommagées. Elles participent également au remodelage synaptique en éliminant certaines synapses excitatrices par *élagage* ^{75,76}.

A l'âge adulte, les microglies sont plus ramifiées, possèdent un petit corps cellulaire et de longues branches. Elles ne possèdent plus la capacité de phagocytose, mais elles maintiennent un environnement stable grâce à leur fonction essentielle de sentinelle. Cette fonction de sentinelle consiste en une surveillance permanente de leur microenvironnement, à la recherche d'altération de l'homéostasie. Elles échantillonnent de manière continue et dynamique leur microenvironnement en étendant et rétractant leurs prolongements ⁷⁷. Elles ont également à leur disposition un ensemble de récepteurs de surface appelé *sensome* qui leur permet d'avoir une extrême sensibilité et de percevoir des changements subtils de leur microenvironnement. A la détection d'un signal anormal, les microglies se transforment et acquièrent un nouveau phénotype, celui de microglie activée.

1.2.2. Les microglies activées

En réponse à tout type de dommage ou de lésion cérébrale, les cellules microgliales subissent des transformations morphologiques en passant de cellules ramifiées à cellules amiboïdes plus grandes avec des processus rétractés. Elles subissent également des transformations fonctionnelles leur permettant de proliférer, d'exprimer des marqueurs d'activation microgliale et de sécréter des neurotoxines exerçant une fonction à la fois neuroprotectrice mais aussi neurotoxique sur les neurones. Enfin, elles migrent vers les cellules mortes, les débris cellulaires et les toxines afin de les phagocyter ⁷⁸.

Elles sont classiquement classées en deux phénotypes : le phénotype M1 proinflammatoire et le phénotype M2 antiinflammatoire ou réparateur. La différenciation vers un phénotype M1 est stimulé par l'*interféron* γ (IFN- γ) et est marquée par une élévation des gènes inflammatoires tels que le *tumor necrosis factor* α (TNF- α) et l'*interleukine* β (IL-1 β). Elles synthétisent alors différentes substances telles que des chimiokines et des cytokines qui peuvent avoir des effets néfastes sur les neurones environnants. La différenciation vers un phénotype M2

antiinflammatoire est induite par l'IL-4 et l'IL-13. Ces phénotypes produisent des gènes tels que Arg1 et Chil3, qui régulent à la hausse la production de matrice extracellulaire et promeuvent le remodelage pour la réparation des tissus et la cicatrisation des plaies.

1.2.3. L'activation microgliale au cours d'une maladie neurodégénérative

La nomenclature initiale entre phénotype M1 et M2 est désormais remise en question avec la découverte d'une grande diversité de populations de microglies activées. En effet, des équipes ont récemment décrit une sous population particulière et unique présente dans les maladies neurodégénératives et définie comme le phénotype de la « microglie associée à la maladie » (DAM) ou le phénotype de « microglie des maladies neurodégénératives » (MGnD) ^{79,80}. La découverte de ces DAM suggère l'existence potentielle d'un mécanisme commun à toutes ces maladies et ouvre de nouvelles pistes pour des approches thérapeutiques ciblant ces affections dévastatrices.

2. Les microglies contribuent au développement de la maladie d'Alzheimer

2.1. Les descriptions histopathologiques

Depuis les travaux d'Alois Alzheimer, il est admis que les microglies sont modifiées morphologiquement et « activées » dans des contextes neurodégénératifs. Dans son article publié en 1907, Alois Alzheimer décrivait déjà que les microglies « développent de nombreux prolongements » autour des plaques ⁴. La prolifération et l'activation des microglies dans le cerveau, concentrées autour des plaques amyloïdes, sont des caractéristiques importantes de la MA.

Cependant, à partir de ces observations histopathologiques il est impossible de déterminer si les microglies jouent un rôle contributif dans le processus neurodégénératif de la MA ou s'ils ne sont qu'une conséquence de ce processus. Le séquençage à grande échelle requalifiera ce lien.

2.2. Les données génétiques

Cette dernière décennie, les études d'association pangénomiques (GWAS) ont permis d'identifier de nombreuses variations génétiques ou polymorphismes nucléotidiques (SNP) associées à un risque accru de développer la forme tardive de la MA ⁸¹. Un grand nombre pouvait clairement être attribué à des voies de régulations du système immunitaire, et la majorité de ces gènes est fortement exprimée par les microglies, de manière préférentielle voir même sélective dans certains cas ³. Selon la nature des variations et les fonctions des gènes, il apparaît qu'un

dysfonctionnement microglial serait un facteur contributif de la MA plutôt qu'une caractéristique secondaire.

Additionnellement aux études de polymorphisme, des mutations génétiques rares exprimées par les microglies ont également été identifiées comme étant des facteurs de risque de la MA ⁸². Parmi ces mutations, la découverte de mutations du gène de TREM2 (triggering receptor expressed in myeloid cells 2) a été particulièrement importante ^{83,84}. TREM2 est une protéine de surface cellulaire sélectivement et fortement exprimée par les microglies dans le cerveau, elle est nécessaire pour l'activation microgliale dans le cadre d'une MA. Ainsi, pour que les signaux d'induction extérieurs transforment les microglies homéostatiques en DAM, ces dernières doivent exprimer des protéines TREM2. Ceci leur permet entre autres de phagocyter les éléments indésirables à l'origine du signal d'activation des microglies ^{79,80}. La mutation TREM2 la plus clairement associée à la MA (R47H, portée par moins de 0,5% de la population) multiplie par trois environ le risque de MA, une augmentation du risque comparable à celle du gène de susceptibilité ApoE4 ^{83,84}.

Les premières données génétiques lèvent ainsi les doutes quant au rôle important que jouent les microglies dans la pathogénèse de la MA ⁸⁵. Ce rôle contributif sera par la suite étudié dans de nombreux travaux sur des modèles animaux transgéniques, mutés notamment sur le récepteur TREM2, afin de déterminer si l'activation microgliale et les microglies ont un effet bénéfique ou néfaste dans le processus neurodégénératif de la MA.

3. Les microglies, épée à double tranchant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer

3.1. Les effets bénéfiques des microglies

Des équipes se sont servi de la mutation de TREM2 la plus importante, R47H, afin de dépléter l'activité de TREM2 chez des souris transgéniques d'amyloïdose. Ces équipes ont démontré qu'une déficience de TREM2 chez des souris transgéniques augmente l'amyloïdose, exacerbe la perte neuronale et induit une diminution significative des signaux d'activation microgliale, tandis que la surexpression de TREM2 dans des modèles de souris de la MA améliore la neuropathologie, ce qui suppose que l'activation microgliale par TREM2 est bénéfique ⁸⁶⁻⁸⁸. Cependant, les mécanismes qui sous-tendent la fonction protectrice de TREM2 et des microglies ne sont pas clairs. La partie suivante est une synthèse des études argumentant leurs effets bénéfiques (**Figure 5**).

3.1.1. Les microglies éliminent la charge amyloïde par phagocytose

Alors que les microglies activées sont capables de phagocyter une large variété de substrats, incluant les neurones apoptotiques et les bactéries, des études *in vitro* ont démontré que les microglies pouvaient également être activées par les peptides A β et ainsi éliminer les plaques amyloïdes^{53,89–93}. Ceci a été ensuite vérifié sur des modèles *in vivo*^{94–96}. Cette phagocytose des peptides A β par les microglies est dépendante de l'expression de TREM2 à la surface des microglies puisqu'une diminution des récepteurs TREM2 chez des souris transgéniques est associée à une capacité phagocytaire réduite par rapport aux souris sauvages⁹⁴.

D'autre part, l'activation microgliale TREM2-dépendante induite par les dépôts amyloïdes est associée à des réponses chimiotactiques, induisant un regroupement important des microglies activées vers les sites de dépôts amyloïdes dans le cerveau de patients atteints de la MA, augmentant ainsi le potentiel de phagocytose et d'élimination des peptides A β . Les microglies réagissent rapidement à la formation des plaques en étendant leurs processus et en migrant vers les plaques amyloïdes afin de les éliminer⁹⁷.

Des études plus récentes révèlent que TREM2 interagit également de manière sélective et directe avec un ensemble d'apolipoprotéines et de particules lipoprotéiques. Parmi eux, la CLU et l'ApoE sont deux facteurs de risque connus de la MA dont les mécanismes moléculaires incriminés étaient jusque-là peu connus^{35,98}. En effet, les études antérieures ont montré que ApoE4 contribue à diminuer l'élimination des peptides A β et leur accumulation, mais jusqu'à très récemment, le mécanisme sous-jacent n'était pas encore déterminé^{40,41}. Ces dernières années, des équipes ont démontré que la phagocytose des agrégats A β est facilitée par leur complexation avec les lipoprotéines ApoE et CLU. Ainsi, dans des modèles *in vitro*, lorsque les récepteurs TREM2 sont altérés par une mutation, la liaison entre TREM2 et APOE/CLU est abolie ou fortement diminuée ce qui induit une réduction de la phagocytose du complexe A β -APOE/CLU⁹⁶. Dans des modèles *in vivo*, il y aurait également moins d'internalisation de A β au sein des microglies lorsqu'il y a un déficit de TREM2⁸⁶. Ces études permettent ainsi de relier fonctionnellement les microglies avec les lipoprotéines, connues pour être des facteurs de risque de la MA. La détérioration de la fonction de phagocytose des peptides A β par les microglies à la suite d'une mutation du gène de TREM2 peut ainsi expliquer en partie la grande influence génétique de la mutation TREM2 et des polymorphismes d'ApoE et CLU sur le risque de développer la MA.

3.1.2. Les microglies limitent la pathogénicité des plaques amyloïdes en les compactant

On distingue généralement deux types de plaques amyloïdes : les plaques diffuses et les plaques denses. Depuis leur première caractérisation histologique, il est admis que les microglies activées s'associent de manière préférentielle aux plaques denses, en dépit des plaques diffuses. Il s'est alors développé une hypothèse selon laquelle la formation de plaques diffuses ou de plaques denses est dépendante de l'activité microgliale ⁹⁹.

Cette hypothèse sera vérifiée quelques années plus tard, avec la détermination qu'une déplétion de l'activation microgliale induit un changement du statut des plaques. Ainsi, plusieurs équipes ont démontré que les microglies déficientes en TREM2 ne parviennent plus à se rassembler ou à proliférer autour des plaques, ne présentent pas les changements morphologiques typiques de l'activation microgliale, et présentent une apoptose accrue. Les plaques amyloïdes ne sont alors plus entourées entièrement par les microglies. Leur forme change également : elles sont plus diffuses, moins denses et il y a une diminution dramatique de la sphéricité. Ces plaques moins compactes présentent des fibrilles amyloïdes plus longues et ramifiées et plus exposées à la surface des neurites adjacents. Ainsi, par déplétion microgliale, la surface, le volume, la taille et le nombre des plaques augmentent ^{86,100-104}.

L'ensemble de ces études montre également que la déficience de TREM2 induit la formation de plaques qui sont associées à des dommages neuritiques significativement plus importants ^{86,100-103}. D'autres études sont allées plus loin et ont démontré que l'activation microgliale permise grâce à TREM2 a un rôle clé dans la limitation du développement des pathologies tau autour des plaques ¹⁰⁵. Dans des modèles de souris double transgéniques, développant à la fois une amyloïdose et une tauopathie, la déficience du gène de TREM2 induit une aggravation de la pathologie tau à proximité des plaques amyloïdes. Le phénomène de formation de plaques moins compactes est associé à une hyperphosphorylation plus sévère de la protéine tau neuritique et à une dystrophie axonale autour des dépôts amyloïdes ¹⁰³.

Sur la base de ces études, certains groupes suggèrent que les microglies participent à la régulation de la formation des plaques, en formant une barrière protectrice autour des dépôts amyloïdes et en transformant les fibrilles amyloïdes en une forme plus compacte et potentiellement moins toxique. Ceci pourrait empêcher l'accrétion de nouveaux peptides Aβ sur les plaques existantes, limitant ainsi la dystrophie axonale et les dommages causés aux autres processus neuronaux environnant, et prévenant les événements précoces d'ensemencement tau

^{105,106}

3.2. Les effets néfastes des microglies

Malgré l'existence de nombreuses études présentant les aspects bénéfiques des microglies dans le cadre d'une MA, d'autres études soutiennent l'idée que l'activation microgliale est probablement plus nuisible qu'utile pour le cerveau atteint de la MA (Figure 5).

3.2.1. Les microglies sécrètent des molécules neurotoxiques

De nombreux éléments suggèrent que les microglies entrent dans un état d'hyperréactivité dans des conditions neurodégénératives et pendant le vieillissement ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Cela prédispose à une production exagérée de médiateurs pro-inflammatoires toxiques, exacerbant la perte neuronale ^{108,109}.

Les microglies activées sont ainsi capables d'endommager directement les neurones par la sécrétion anormale de molécules neurotoxiques. Elles peuvent sécréter des cytokines proinflammatoires, notamment le TNF- α et l'IL-1 β , qui peuvent directement endommager les neurones. Cela induit à terme des lésions cellulaires in vitro ^{110,111}. Les microglies activées peuvent également sécréter des chémokines, des protéines du complément et des espèces réactives à l'oxygène et à l'azote, qui peuvent également avoir une activité néfaste pour les neurones ^{2,111}.

3.2.2. Les microglies phagocytent les synapses tau-positives

En condition normale, la protéine tau est enrichie dans les axones et interagit avec les microtubules afin de réguler leur polymérisation. Une hyperphosphorylation anormale des protéines tau, comme dans le cas d'une MA, induit leur désolidarisation avec les microtubules. De nombreuses études démontrent que cette protéine tau anormalement phosphorylée est directement synaptotoxique ¹¹². Cependant, la manière dont la pathologie tau conduit à la perte synaptique n'est pas claire. Alors qu'une perturbation de la composition et de la structure synaptique des neurones pourrait contribuer à cette activité synaptotoxique, d'autres études récentes suggèrent que la perte synaptique induite par la pathologie tau pourrait aussi être liée à la phagocytose microgliale.

En effet, certains groupes de chercheurs ont émis l'hypothèse que le mécanisme d'élagage synaptique normalement activé au cours du développement neuronal, est réactivé de manière anormale chez l'adulte au cours d'une MA ce qui entraîne la perte des synapses ^{113,114}. Au cours du développement, les peptides C1q et C3, des protéines initiatrices de la cascade du complément, se localisent au niveau des synapses afin de les opsoniser, médiant ainsi leur élimination par les microglies phagocytaires ^{75,115}. Dans des modèles de souris de tauopathie et chez des patients atteints de MA adultes, il a été démontré que le peptide C1q est également fortement accumulé au niveau des membranes pérисynaptiques, et ce de manière proportionnelle

à l'ampleur de la pathologie tau ^{113,116}. Cette accumulation est associée à une augmentation de la phagocytose des synapses ainsi qu'à une diminution de la densité synaptique ^{113,116}. D'autre part, l'utilisation d'anticorps bloquant les peptides C1q inhibe cette phagocytose synaptique et rétablit la densité synaptique sur ces mêmes modèles de tauopathie et cultures cellulaires ^{113,116}.

3.2.3. Les microglies exacerbent et propagent la pathologie tau à distance des plaques amyloïdes

Des travaux récents ont montré qu'au cours de la MA, les microglies synthétisent et sécrètent de manière accentuée des vésicules extracellulaires par rapport aux microglies homéostatiques ¹⁰⁴. Après avoir internalisé les synapses contenant des agrégats tau et les neurites dystrophiques dans l'environnement proche des plaques amyloïdes, les microglies seraient capables d'encapsuler ces agrégats tau au sein de ces vésicules extracellulaires.

D'autres travaux ont montré chez la souris que ces vésicules extracellulaires ou exosomes dérivées de la microglie sont capables de transmettre efficacement la protéine tau aux neurones. Il a été démontré qu'une injection de ces exosomes dérivées de la microglie dans la couche moléculaire externe du gyrus denté entraîne la propagation et l'accumulation de tau dans les cellules granulaires dentées ¹¹⁷. L'inhibition de la synthèse de ces exosomes réduit significativement la propagation de tau dans ce modèle, ce qui peut suggérer que les exosomes sont bien un agent pathogène dans la propagation de la pathologie tau ¹¹⁷.

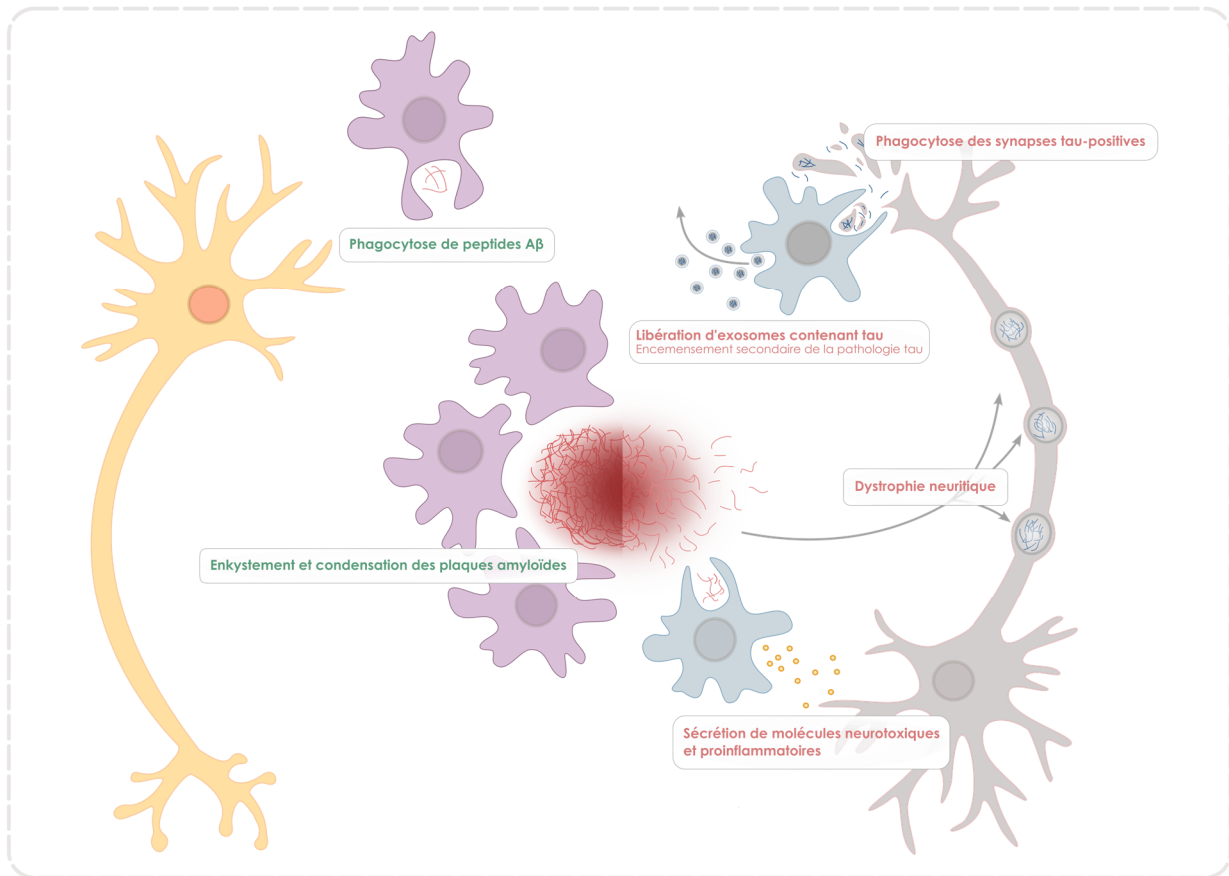


Figure 5. Les microglies sont une arme à double tranchant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

Les microglies sont à la fois bénéfiques et délétères durant la progression de la MA. Le versant gauche de l'illustration montre les activités protectrices des microglies qui permettent de limiter la progression de la maladie. Les microglies sont capables de phagocyter les peptides Aβ solubles ou les agrégats fibrillaires Aβ, limitant ainsi leur accumulation. Les microglies régulent également la compaction des plaques, favorisant l'initiation de plaques amyloïdes compactes, et forment une barrière protectrice autour de ces dépôts amyloïdes. Cela minimise les dommages neuritiques pouvant survenir dans le microenvironnement des plaques. Le versant droit montre les activités délétères des microglies sur l'environnement neuronal, notamment lorsqu'il y a un défaut de l'activation microgliale. Lorsqu'il y a un tel déficit de l'activation microgliale, les microglies ne parviennent plus à se rassembler autour des plaques et n'arrivent plus à contenir les peptides Aβ, aboutissant à l'émergence de plaques plus diffuses et toxiques pour le microenvironnement. Cela aggrave la dystrophie neuritique et axonale et exacerbe la pathologie tau à proximité de ces plaques. Dans ce contexte, les microglies ont la capacité à phagocyter les synapses tau-positives. L'ingestion de pathologie tau par ces microglies permet l'émission de vésicules extracellulaires contenant la pathologie tau vers des régions distantes de la périplaque selon un mécanisme d'encensement secondaire. Enfin, les microglies sécrètent des molécules neurotoxiques et proinflammatoires néfastes pour les neurones.

4. Quelle place pour les microglies dans le modèle de la maladie d'Alzheimer ?

4.1. Les microglies sont un médiateur central de la cascade physiopathologique

Les microglies semblent médier les interactions entre les différentes lésions caractéristiques de la MA. En effet, elles interviennent dans chacune des voies cellulaires et sont alors étroitement intriquées au modèle de la cascade amyloïde. Ces interrelations avec les lésions de la MA sont alors tantôt bénéfiques tantôt délétères dans la progression de la maladie. Concernant les peptides A β , les microglies sont capables de les éliminer par phagocytose. Lorsque les peptides A β s'accumulent, les microglies les condensent pour former des plaques amyloïdes plus denses et inertes. Cette compaction semble limiter le développement de pathologie tau et la dystrophie axonale dans le microenvironnement proche des plaques. Cependant, les microglies semblent également propager la pathologie tau à distance par l'émission de vésicules extracellulaires contenant la pathologie tau. D'autre part, les microglies produisent des neurotoxines à l'origine d'une neuroinflammation chronique néfaste pour les neurones, et ont tendance à phagocyter des synapses lorsque celles-ci présentent une pathologie tau.

Certains chercheurs proposent un modèle de la neuroinflammation qui permet de rendre compte de ce rôle de médiateur central des microglies dans la MA. Selon ce modèle, les microglies seraient bénéfiques dans les premiers termes de la maladie, mais seraient néfastes ensuite ¹¹⁴. Ainsi, les microglies seraient normalement protectrices dans le cerveau et maintiennent l'homéostasie tissulaire, et préviennent la MA en empêchant l'accumulation de peptides A β de l'espace extracellulaire par phagocytose. Lorsque les niveaux en peptides A β s'accumulent, les microglies phagocytent et éliminent les agrégats d'A β , et lorsqu'elles sont dépassées par cette activité, les microglies compactent les agrégats d'A β en plaques à noyau dense et les isolent des neurones environnants, prévenant ainsi de la toxicité induite sur les synapses et les neurones au niveau de la périplaque. Dans des conditions spécifiques que l'on détaillera dans la partie suivante, la fonction microgliale deviendrait inadéquate et l'enkystement des peptides A β en plaques amyloïdes est diminué. Les conséquences de cette fonction inadéquate sont illustrées dans de nombreuses études, dans lesquelles une altération de la fonction microgliale entraîne une toxicité amyloïde accrue et l'apparition de la pathologie tau ^{105,116,118}.

4.2. L'activité microgliale est dépendante du contexte

4.2.1. Contexte temporel

De nombreux chercheurs font l'hypothèse que l'activité microgliale tend vers un versant bénéfique ou délétère en fonction du contexte temporel. Selon cette hypothèse, les microglies seraient d'abord bénéfiques, mais avec le temps ils perdraient leur capacité de phagocytose et de compaction des plaques amyloïdes. La balance activité bénéfique – délétère pencherait alors avec le temps vers une activité néfaste conduisant au développement de la maladie ^{119,120}. Une élimination insuffisante des peptides A β et une compaction insuffisante des plaques amyloïdes seraient alors à l'origine de l'apparition de la pathologie tau à proximité des plaques, puis sa propagation et son emballement à distance. Suivant ce scénario, l'efficacité microgliale changerait avec le temps : d'un point de vue global avec le stade de la maladie, et à l'échelle des microglies avec le vieillissement cellulaire **(Figure 6)** ¹¹⁴.

Concernant le stade de la maladie, les données cliniques suggèrent qu'il existe une dynamique très marquée du changement microglial en fonction du développement de la maladie. Certaines études ont notamment comparé l'état microglial entre plusieurs populations : une population cognitivement normale, une population MA et une population atteinte d'un déficit cognitif léger ou MCI (« Mild Cognitive Impairment »), un stade précoce de perte de capacité cognitive qui peut évoluer vers une MA, mais pas nécessairement. Ces études montrent que l'activation microgliale semble protéger les patients atteints de MCI mais jouerait un rôle délétère aux stades de la MA, lorsque la pathologie tau est prédominante ^{121,122}. Les personnes atteintes de MCI montrent ainsi une faible corrélation entre les dépôts de tau et l'activation microgliale, mais cette corrélation augmente progressivement à mesure que la maladie progresse ^{123,124}.

Cette dynamique microgliale générale en fonction de l'évolution de la maladie est également retrouvée à l'échelle cellulaire avec le vieillissement ou la sénescence cellulaire. Des études menées sur l'homme et l'animal indiquent que la sénescence cellulaire est considérablement associée avec l'âge et est retrouvée chez des personnes atteintes de maladies liées au vieillissement, comme la MA ¹²⁵⁻¹²⁷. Cet état de sénescence microgliale est associé à un phénotype « dystrophique » caractérisé par une déramification, une forme plus sphéroïde et une fragmentation du cytoplasme ^{107,128}, ce qui suggère une fonction microgliale altérée. La perte des fonctions normales de surveillance homéostatiques essentiel au maintien de l'environnement tissulaire peut finalement contribuer à la neurodégénérescence ¹²⁹⁻¹³¹. Cette perte des attributs bénéfiques des microglies avec l'âge est observée chez les individus MA, où la couverture microgliale autour des plaques amyloïdes se trouve réduit au cours du temps, ce qui aggrave la pathologie tau et les dystrophies neuritiques autour des plaques ¹⁰⁶. Enfin, l'élimination génétique ou pharmacologique des microglies sénescents améliore les neuropathologies induites par le

peptide A β et la protéine tau, et améliore la mémoire chez des modèles transgéniques d'Alzheimer, confirmant que la sénescence microgliale joue un rôle central et néfaste dans la physiopathologie de la MA ¹³².

4.2.2. Le contexte spatial

Les régions du cerveau se distinguent par les types de neurones qu'elles possèdent et le réseau de connectivité entre eux ¹³³. Les microglies ont la capacité d'intercepter les signaux de leur environnement afin de soutenir la fonction du tissu et maintenir l'homéostasie locale ce qui leur permet de s'adapter parfaitement au milieu ⁷⁷. Bien que de nombreux signaux moléculaires soient identiques et partagés entre les régions du cerveau, il est probable que certains signaux soient propres à une certaine localisation du cerveau, ce qui pourrait contribuer à un développement des microglies différent en fonction des régions ¹³³. Il existe ainsi une certaine hétérogénéité microgliale basée sur la localisation des microglies dans le cerveau. Cette hétérogénéité se caractérise par une distribution, une morphologie, un profil transcriptomique et des fonctions différentes ¹³³.

Au sein même des régions, des changements à l'échelle du microenvironnement peut également produire de l'hétérogénéité. Ainsi, une dérégulation du microenvironnement peut impacter la morphologie et l'activité des microglies ¹³⁴. La dystrophie ou la sénescence microgliale peut être provoquée et avancée par contact chronique avec différentes pathologies comprenant l'état inflammatoire et le stress oxydatif. Ainsi, chez l'homme, le phénotype des microglies sénescents peut également être retrouvée auprès de personnes jeunes ayant subi une inflammation chronique sévère du cerveau ¹³⁵. Des études ont également démontré que la pathologie tau pouvait induire la sénescence des microglies ¹³². Concernant les microglies associées aux plaques amyloïdes ou PAM, une analyse cellulaire tridimensionnelle a démontré qu'il existe une corrélation entre les propriétés morphologiques des PAM et leur distance aux plaques amyloïdes dans un modèle transgénique d'amyloïdose ¹³⁶. Il existe ainsi différents sous-groupes de PAM caractérisés en fonction de leur proximité aux plaques. L'étude démontre que plus la distance séparant les PAM des plaques amyloïdes est faible, plus les elles subissent une modification morphologique sévère, avec notamment une motilité altérée, des modifications électrophysiologiques et fonctionnelles, une altération du schéma de courant ionique et une altération de la fonction de phagocytose ^{134,136}.

4.2.3. La diversité fonctionnelle intrinsèque

A ce jour, aucune étude ne permet de démontrer clairement l'existence de différents types de microglies spécifiques à certaines fonctions, notamment bénéfiques ou délétères dans le cadre de la MA ¹³³. Il se peut que le contexte temporel et spatial puisse faciliter la transition d'un état à l'autre, ou plus généralement contribuer au dysfonctionnement microglial ¹³³. Cependant, de nombreuses études ont démontré que des facteurs intrinsèques peuvent être des facteurs de susceptibilité à certains comportements des microglies. Grâce à l'émergence de nouvelles techniques unicellulaire permettant l'analyse fine des microglies, de nombreux chercheurs ont permis d'identifier les signatures transcriptionnelles distinctes de différents groupes de microglies. Ces signatures transcriptionnelles peuvent avoir un impact sur la morphologie et la fonctionnalité des microglies, ainsi que sur leur capacité à intégrer certaines informations.

Par exemple, concernant le groupe des DAM, les chercheurs ont découvert une multitude de sous types de DAM. Tout d'abord, la transformation entre une microglie homéostatique en DAM est un changement progressif qui se produit à travers deux étapes séquentielles : une indépendante de TREM2 (DAM1), suivie de la phase dépendante de TREM2 (DAM2) ⁸⁰. DAM1 et DAM2 se distinguent des microglies homéostatiques mais également entre elles au niveau de leur signature transcriptomique et par conséquent leur fonctionnalité. Par rapport aux microglies homéostatiques, DAM1 subit une activation des gènes *Tyropbp*, *APoe* et *B2m* et la diminution de certains gènes contrôle des microglies. Ensuite, DAM2 implique l'augmentation de l'expression de gènes du métabolisme phagocytaire et lipidique ⁸⁰. En dehors des deux formes « extrêmes » de DAM, il existe également un large éventail de sous-types de DAM, transitoires ou intermédiaires qui ont été découvert récemment ¹³⁷. Certains de ces DAMs ont plutôt un phénotype pro-inflammatoires et d'autres plutôt anti-inflammatoires. Il existe enfin d'autres sous-ensembles de microglies qui apparaissent au cours de la progression de la maladie, mais qui sont différentes par rapport aux DAM initialement décrits ^{134,138,139}.

L'ensemble des études présenté dans cette partie a permis d'identifier différents sous-types de microglies caractérisés en fonction de la temporalité, de leur microenvironnement et de leur signature transcriptionnelle. Les influences spatiotemporelles semblent s'entretenir dans un cercle vicieux selon des mécanismes qui s'autoalimentent. Le vieillissement cellulaire peut directement induire une dérégulation microgliale, à l'origine d'un dérèglement du microenvironnement qui impacte négativement les microglies elles-mêmes. Les microglies peuvent ainsi se différencier entre elles selon un contexte spatiotemporel et un capital génétique particuliers et pourront réagir de manière différentielle aux signaux moléculaires. Devant une telle diversité et une complexité d'actions des microglies et la place centrale qu'occupent les microglies dans la MA, nous pouvons nous demander si cette hétérogénéité microgliale ne peut pas constituer un berceau pour une expression différentielle de la maladie.

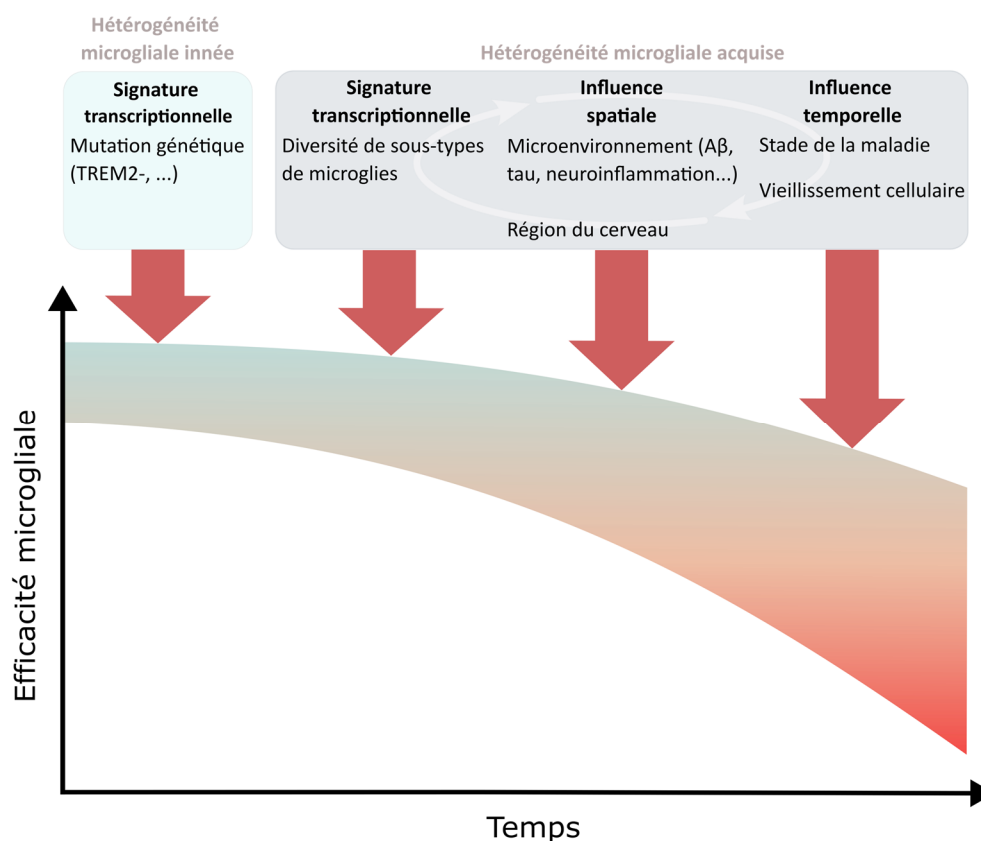


Figure 6. Le contexte spatiotemporel et la signature transcriptionnelle peuvent impacter le fonctionnement microglial

Il existe une large diversité d'action des microglies qui peut être influencée par de nombreux facteurs contextuels comme les informations spatiales, temporelles et transcriptionnelles. Selon la situation dans laquelle les microglies se trouvent, leur fonctionnement peut donc être altéré, et l'ensemble de ces paramètres spatio-temporels et transcriptomiques peuvent s'autoalimenter l'un à l'autre dans un cercle vicieux.

4.3. Les microglies sont vectrices de la variabilité de la maladie d'Alzheimer

4.3.1. Le comportement microglial responsable du phénomène de résistance à la maladie

Des études de corrélation clinico-pathologique et des études d'imagerie fonctionnelle quantitative de la pathologie amyloïde ont démontré que certaines personnes peuvent tolérer des charges de plaques amyloïdes équivalentes à celles trouvées dans les cas de démence d'Alzheimer sans souffrir de cette démence ^{68-71,140}. Cette inadéquation a mis à mal le modèle amyloïde car il ne prévoyait pas d'explication mécanistique à l'existence de telles résistances. Certains chercheurs ont ainsi tenté d'étudier ce phénomène de résistance pour mieux comprendre les facteurs et les voies potentiellement impliquées dans la susceptibilité et la résilience des individus à la MA ¹⁴⁰. Certaines équipes de recherche ont notamment hypothétisé l'idée selon laquelle la neuroinflammation et les microglies joueraient un rôle vital dans la trajectoire que prendraient les événements physiopathologiques : soit une « trajectoire Alzheimer », dans laquelle les neuropathologies conduisent à la démence clinique ; ou une « trajectoire asymptomatique », dans laquelle l'environnement cérébral semble résister et maîtriser les lésions neuropathologiques ². L'orientation vers l'une ou l'autre des trajectoires dépendrait de nombreux paramètres, notamment du contexte auquel les microglies se trouvent ².

Dans son article publié en 2013, l'équipe de Perez Nieves a effectué des évaluations histopathologiques et biochimiques quantitatives sur des cerveaux de personnes non démentes ne présentant pas de pathologie Alzheimer importante, de personnes non démentes mais dont l'examen post-mortem a révélé des quantités significatives de modifications d'Alzheimer, et de cas de démence d'Alzheimer. Les analyses ont révélé d'importantes différences phénotypiques entre les groupes. Particulièrement, les cas résilients avaient un environnement neuronal et synaptique remarquablement préservé par rapport aux cas de démence. Ils présentaient des charges significativement moins élevées de plaques amyloïdes et l'activation microgliale était remarquablement réduite. Il existe ainsi des caractéristiques phénotypiques dans la réponse microgliale qui distinguent les personnes démentes des personnes non démentes présentant des charges élevées de pathologie Alzheimer ¹⁴⁰.

Une étude complémentaire publiée en 2009 a montré que dans le cerveau post-mortem d'une personne présentant une pathologie amyloïde sévère mais ne présentant pas de démence d'Alzheimer, les microglies ne démontraient pas de modification morphologique ou de signes de dystrophie contrairement aux microglies retrouvées auprès des personnes démentes ¹³¹.

Enfin, il est également intéressant de noter que sur des modèles primates proches de la condition humaine, la neuroinflammation est un prérequis pour que ces modèles développent une amyloïdose. En effet, lorsqu'on inocule les modèles primates par des prélèvement de

pathologie amyloïde humaine, l'amyloïdose ne s'y développe pas. En revanche, une co-inoculation d'agrégats A β et de LPS, un agent « suractivant l'immunité », ou une injection d'agrégats A β dans un modèle primate ayant un terrain inflammatoire systémique et chronique aboutissent au développement d'amyloïdose chez ces modèles ¹⁴¹.

L'ensemble de ces éléments montre que la neuroinflammation est un prérequis pour que se développe la neurodégénérescence de type MA. Cela permet de suggérer l'idée qu'il existerait une susceptibilité individuelle à développer la MA et corolairement une résilience, basé sur le fait qu'il y ait une neuroinflammation excessive ou non. L'installation de la neuroinflammation chronique dépendrait alors de la manière dont vont se comporter les microglies face aux lésions neuropathologiques. Au-delà de leur rôle de médiateur central dans les différents processus neuropathologiques de la MA, les microglies pourraient ainsi contribuer et influencer de manière drastique le cours de l'évolution de la pathologie Alzheimer. Dans certains cas les microglies pourraient limiter le processus neurotoxique et empêcher la progression de la maladie vers les stades de démence, ce qui serait à l'origine du mécanisme de résilience découverts chez certaines personnes, mais dans le reste des cas, les microglies seraient incapables de contenir les pathologies, et la trajectoire MA seraient alors empruntée. Dans ce dernier scénario, les microglies peuvent encore jouer un rôle déterminant en influençant l'expression de la maladie, à l'origine d'une diversité de phénotypes de la MA.

4.3.2. Les microglies à l'origine de l'hétérogénéité phénotypique de la maladie d'Alzheimer ?

Bien que longtemps considérée comme une maladie homogène, des études de plusieurs grandes cohortes ont révélé qu'il existe une large hétérogénéité phénotypique et neuropathologique de la MA, y compris pour les cas sporadiques ^{52,83,142,143}. Cette hétérogénéité phénotypique passe par l'expression de différents signes cliniques selon les zones du cerveau touchées, l'ampleur de la charge des pathologies amyloïdes et tau, les origines génétiques de la maladie. L'évolution de la maladie est également hétérogène, caractérisée par un large éventail de déclin cognitif ¹⁴³. Ainsi, différents niveaux de progression de la MA sont décrits, avec des formes à évolution lente, qui est la forme « classique » de la maladie nécessitant plus d'une dizaine d'années pour que ne s'installent les symptômes cliniques, et des formes à évolution rapidement progressive, beaucoup plus rares qui se développent en seulement quelques années. Récemment, de nombreux chercheurs ont fait l'hypothèse que selon la manière dont les microglies se comportent face à des lésions Alzheimer, cela pouvait influencer l'expression phénotypique de la maladie, notamment l'expression d'une forme à évolution lente ou une forme rapidement progressive.

Une étude publiée en 2016 a notamment fait le lien entre le niveau et l'évolution de l'activation microgliale au cours de la maladie avec la rapidité de progression de la maladie ¹²¹. Ainsi, selon le mode d'activation des microglies, il existerait deux populations distinctes ayant une évolution différente de la maladie : l'une ayant une activation microgliale précoce forte qui diminue avec le temps, l'autre ayant une activation microgliale précoce faible mais une forte activation microgliale ensuite. Le premier phénotype est associé avec une progression lente de la maladie et a donc un pronostic favorable tandis que le deuxième phénotype est associé à une évolution rapide et agressive de la maladie ¹²¹. Cette étude appuie alors l'hypothèse selon laquelle l'action microgliale est bénéfique dans les premiers termes de la maladie mais elle serait délétère lorsqu'elle intervient de manière excessive et plus tardive.

Ces données offrent une nouvelle lecture quant au rôle de la neuroinflammation et des microglies dans la MA et mettent en avant la notion de susceptibilité individuelle. Cette susceptibilité individuelle se base sur la capacité des microglies à prévenir ou non la maladie, et à modifier sa progression. D'après ce modèle, selon un mécanisme « d'amorçage microglial », les microglies subiraient deux types de stimulation : une première correspondant aux dépôts amyloïdes, la seconde correspondant aux dépôts de protéines tau des années plus tard ¹⁴⁴. La manière dont les microglies vont se comporter au cours de la première stimulation impactera le reste de la progression de la MA notamment à un stade avancé avec l'apparition des dépôts de protéines tau. La première activation microgliale enclenchée par les dépôts amyloïdes en phase pré-clinique est toujours considérée comme une vague protectrice : elle est nécessaire pour contenir au maximum les agrégats A β et ralentir leur progression. Cependant, l'efficacité et la persistance de cette première activation microgliale peut orienter les microglies vers des phénotypes plus ou moins nocifs à un stade avancé. Ainsi, plus l'efficacité de l'activité microgliale au cours de cette première stimulation est faible, plus ces microglies seront impactées et sensibilisées par la rupture continue de l'homéostasie et auront un potentiel de défense altéré. À l'apparition des dépôts de protéines tau, ces microglies auront alors plus de risque de s'activer de manière disproportionnée et se transformeront en un phénotype pro-inflammatoire hautement néfaste pour les neurones. Cela aura pour conséquence d'aggraver la neurodégénérescence et de précipiter le déclin cognitif (**Figure 7**) ².

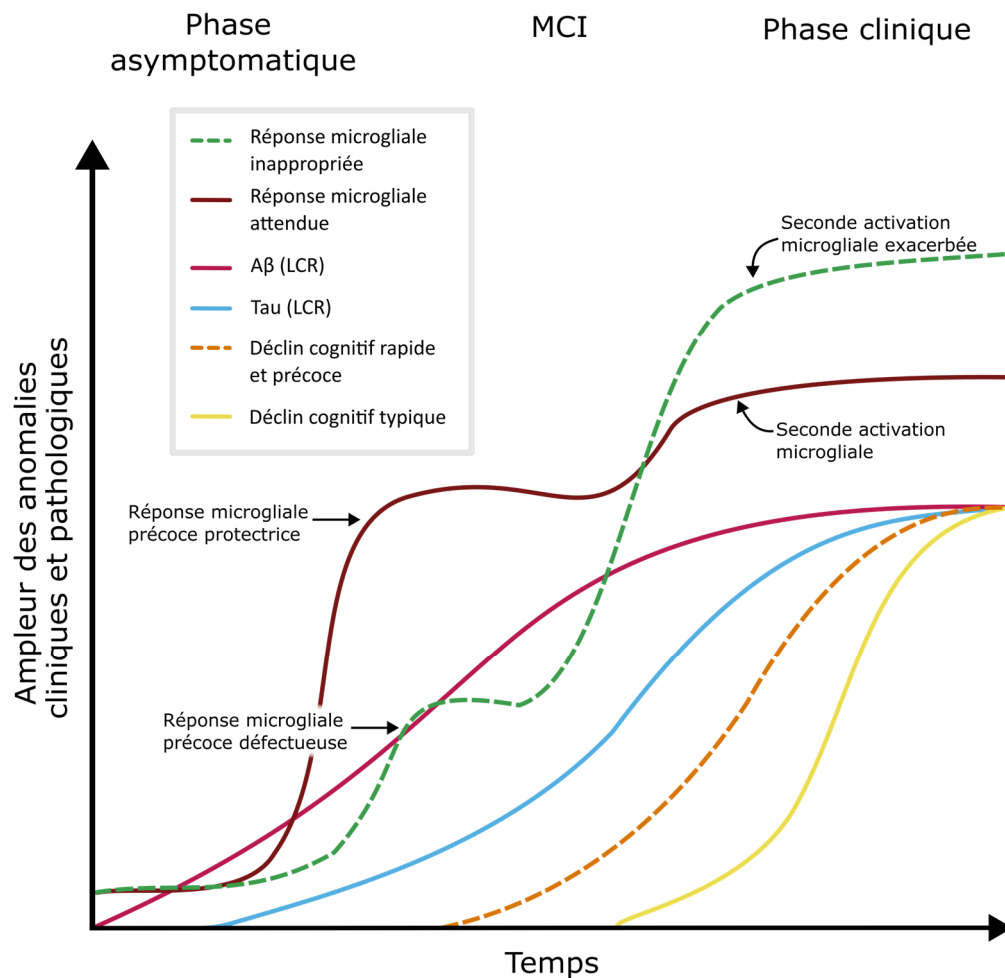


Figure 7. Le changement dynamique de l'activation microgliale impacte la progression de la maladie d'Alzheimer – Figure reprise et adaptée de Leng, 2021

Le fonctionnement microglial peut être défectueux et peut constituer un facteur de variabilité entre les individus atteints de la MA. Certaines personnes dont les microglies sont défectueuses peuvent ainsi développer un déclin cognitif de manière plus précoce que ceux dont la fonction microgliale est normale. Pendant la phase asymptomatique, un 1er pic d'activité microgliale survient à la suite de l'apparition de la pathologie amyloïde. Cette première réponse est protectrice, mais cette défense peut être insuffisante auprès des personnes présentant un dysfonctionnement microglial. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les microglies se transforment en un état proinflammatoire néfaste pour le tissu nerveux. Le 2e pic d'activité microgliale, liée à l'augmentation de la pathologie tau, peut être exacerbée chez les personnes dont la première réponse microgliale n'était pas suffisante pour résorber la pathologie amyloïde, ce qui aggrave considérablement la clinique et pourrait expliquer l'existence de formes rapidement progressives de la maladie.

Perspectives

1. Vers un nouveau modèle de la maladie d'Alzheimer

Tout au long de la recherche sur les microglies dans le cadre d'une MA, leur statut a progressivement changé. Grâce aux premières observations histologiques, un lien entre microglies et MA a été mis en évidence, mais c'est le séquençage à grande échelle qui a réussi le qualifier de lien de contribution, notamment grâce à la découverte de facteurs de risques exprimés par les microglies. Ensuite, avec les nombreuses études in vivo et in vitro, de nombreux liens causaux entre certaines fonctions des microglies et des lésions de la MA ont été découverts, pouvant être tantôt bénéfiques, tantôt néfastes. Enfin, les études longitudinales effectuées chez l'homme et les modèles animaux apportent une cohérence d'ensemble à ces liens causaux qui ne décrivaient jusque-alors que des événements ponctuels et individuels.

Ainsi, selon le nouveau modèle de la neuroinflammation, les microglies seraient bénéfiques pendant une première phase stimulatrice au moment de l'apparition de la pathologie amyloïde, mais avec l'accumulation des dépôts amyloïdes au cours du temps, les microglies se détérioreraient. L'efficacité microgliale au cours de cette première vague de stimulation constitue alors un point culminant dans la progression de la MA : elle détermine le niveau de gravité de l'accumulation amyloïde, le niveau de défaillance microgliale qui en résultera et par conséquent la gravité de la neurodégénérescence au moment de l'apparition de la pathologie tau. Cette susceptibilité individuelle à s'orienter vers une trajectoire ou une autre dépend de nombreux éléments, comme les mutations et risques génétiques, le terrain inflammatoire, ainsi que de nombreux autres paramètres qui restent encore à être déterminés.

En ce sens, ce modèle de la neuroinflammation apporte une notion essentielle qui manque terriblement à l'hypothèse amyloïde : la notion de dynamisme. Là où le modèle amyloïde initial propose un cheminement biologique unique, typique et rigide, le modèle de la neuroinflammation propose une multitude de cheminements différents, de trajectoires différentes de la MA. Il n'est plus question de considérer qu'un élément A, par exemple une mutation autosomique, induit une chaîne de réaction qui aboutit à la MA, comme c'est le cas pour l'hypothèse amyloïde initiale. À l'inverse, dans ce modèle, une grande quantité de paramètres rentrent en compte dans le calcul du développement de la MA, et la résultante aboutie au développement ou non de la maladie et détermine sa gravité. Ce modèle « arborisé » est sans doute plus représentatif de la réalité, et permet de mieux refléter l'hétérogénéité des phénotypes de la MA que l'on devrait qualifier plutôt de spectre que de maladie.

Le prix d'une telle arborisation du modèle Alzheimer est une forte complexification et une diversification des pistes de recherche. Cependant, une recherche intensive unidirectionnelle peut également s'avérer coûteux en temps et en effort, comme ce fut le cas dans les premières années

suivant la formulation de l'hypothèse amyloïde. La formulation de nouveaux modèles plus complexes permet de ne plus omettre certains aspects essentiels de la maladie, qui étaient peu étudiés notamment pendant l'âge d'or de l'hypothèse amyloïde. L'orientation vers de tels modèles est la seule manière d'aboutir à une vision intégrée de la maladie et faire fructifier tous nos efforts de recherche pour enfin comprendre les causes de la MA et la traiter.

2. Un objectif final thérapeutique et d'une médecine personnalisée

Que cela soit de manière directe ou indirecte, l'ensemble des progrès conceptuels et techniques sur la MA a pour objectif *in fine* une meilleure prise en charge des patients atteints de la MA. En particulier, la réalisation que la MA est une maladie plurielle exige le développement d'une médecine personnalisée. Face à une large hétérogénéité phénotypique et étiologique de la maladie, il est important de développer différentes stratégies thérapeutiques qui prennent en compte cette hétérogénéité. La stratégie thérapeutique devrait ainsi différer en fonction de la forme de la maladie, familiale ou sporadique, de la présence ou non de facteurs de risques génétiques, du stade de la maladie, de la vitesse d'évolution, de facteurs aggravant comme le niveau d'inflammation, et bien d'autres paramètres.

Dans le cadre de cette nouvelle approche de médecine personnalisée, les microglies pourraient constituer un angle d'attaque extrêmement intéressant pour traiter certaines formes de la MA. En effet, il serait possible de moduler les microglies à différents moments de la trajectoire de la MA, soit en prévenant la maladie soit en modifiant sa progression². Comme nous l'avons vu précédemment, les microglies semblent être bénéfiques à un stade précoce de la maladie, lorsqu'il n'y a pas encore de dégénérescence, et délétères plus tard, lorsque la maladie s'est implantée¹¹⁴. Ainsi, il peut en découler deux stratégies thérapeutiques :

- Stimuler l'activité microgiale afin de ralentir la progression de la maladie voir détourner la trajectoire MA. Cette stratégie a pour prérequis de pouvoir détecter de manière suffisamment fine les anomalies tissulaires du vivant des personnes, et déterminer leur niveau de gravité. Optimiser nos méthodes diagnostics constitue donc un point clé dans cette stratégie de lutte contre la MA.
- Inhiber l'activité microgiale lorsque la maladie est déjà exprimée. En complément, il serait également envisageable d'associer à une stratégie thérapeutique inhibant l'activité microgiale la transplantation de neurones sains, afin de pallier la mort neuronale massive. La transplantation de cellules microgliales génétiquement modifiées pourrait constituer une thérapie complémentaire afin de limiter l'évolution de la neurodégénérescence, de manière à exploiter les effets bénéfiques des microglies mais sans leurs effets délétères.

Conclusion

La MA a été décrite pour la première fois par Alois Alzheimer en 1906. La recherche sur cette nouvelle maladie destructrice porte alors essentiellement sur une meilleure définition et caractérisation de celle-ci. Ce n'est qu'à partir des années 80 que de premières études biochimiques et génétiques concourent à déterminer l'étiologie de la maladie. Ces études aboutissent en 1992 à l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui postule que l'accumulation de peptides A β est l'évènement primaire conduisant à une cascade d'effets qui aboutissent à la neurodégénérescence. Devenue majeure dans la communauté scientifique, la force de cette hypothèse est de représenter en une image synthétique unique et simple les phénomènes connus à cette époque. Cependant, à mesure que de nouvelles connaissances s'ajoutent, la cascade amyloïde semble ne plus pouvoir expliquer à elle seule l'ensemble de la pathogénèse de la MA, indiquant l'implication d'autres processus pathologiques. Dans ce contexte, il a été démontré que la pathologie tau constituait le 2nd maillon de la chaîne de réaction, modifiant ainsi l'hypothèse amyloïde initiale. Aujourd'hui, de nombreux autres acteurs jusque-là peu investigués font l'objet de recherche intensive et croissante, c'est le cas des microglies et de la neuroinflammation.

La recherche sur les microglies est notamment marquée par la découverte du gène TREM2, présageant alors de la place centrale que les microglies porteraient dans la MA. D'abord touchée par une forte contradiction portant sur les effets des microglies sur la MA, qui pouvaient être tantôt bénéfiques tantôt délétères, la recherche sur les microglies a dessiné les contours d'une nouvelle hypothèse qui réunirait l'ensemble de ces aspects. Cette nouvelle thèse de la neuroinflammation propose que les microglies seraient bénéfiques à un stade précoce de la MA, au moment où apparaît la pathologie amyloïde, et délétère à un stade tardif lorsque la pathologie tau et la neurodégénérescence s'amplifient. Une fraction de chercheurs complète cette thèse en proposant que les microglies seraient vectrices de la variabilité de la MA en l'orientant vers de nombreuses trajectoires possibles. Ce modèle de la neuroinflammation peut s'intégrer à celui de la cascade amyloïde, et en est complémentaire par l'apport de la notion essentielle de susceptibilité individuelle, transformant ainsi le modèle amyloïde en un modèle plus dynamique qui rend mieux compte de l'hétérogénéité de la maladie. D'autre part, cette orientation de la recherche sur la MA dénote une volonté des chercheurs à développer une vision intégrée de la maladie, en étudiant des acteurs et des aspects essentiels, parallèles aux lésions signatures de la MA, qui étaient jusque-là peu investigués.

Ce travail bibliographique nous apprend que l'élaboration des thèses et des théories est au cœur de la construction scientifique de savoirs. L'élargissement d'une hypothèse initiale est un processus classique qui consiste à modifier les cadres de cette hypothèse afin d'y intégrer un phénomène nouvellement découvert. L'élargissement du modèle amyloïde par l'ajout du 2^{ème} maillon que constitue la pathologie tau est dû à des liens mécanistiques découverts

expérimentalement. En revanche, l'intégration de l'hypothèse de la neuroinflammation au modèle amyloïde peut sembler plus complexe et plus conceptuelle. L'intégration des fonctions diverses des microglies complique le modèle amyloïde en offrant plusieurs voies alternatives possibles dans l'expression de la MA. Cette complexification semble toutefois nécessaire puisqu'elle rend le modèle plus représentatif de la réalité. Plus important encore, la discussion animée portant sur l'hypothèse de la neuroinflammation permet d'entretenir le doute et les critiques du modèle amyloïde, qui ne doit pas nous paraître comme acquis. Une telle entreprise est vitale pour que nous ne nous enfermions pas dans une impasse idéologique.

Ouverture générale

Ce projet bibliographique a retracé l'évolution générale de la recherche sur la maladie d'Alzheimer, en mettant l'accent sur la construction des modèles théoriques. La recherche sur la MA s'étant confrontée à de nombreux écueils, il était important de garder une hauteur de vue et porter un regard critique sur l'ensemble des travaux scientifiques pour réaliser ce travail de synthèse. En ce sens, le point de vue pharmaceutique a tout son rôle. Ce point de vue particulier, « généraliste », se trouve au carrefour entre les connaissances de phénomènes ponctuels et complexes et leur application dans la santé. Elle a hérité d'un enseignement riche et polyvalent, qui permet d'appréhender les différents gradients de la recherche, fondamentale ou finalisée. Ce regard portant toujours un objectif thérapeutique peut être pertinent dans la construction des modèles théoriques ainsi que leur critique, particulièrement lorsque ceux-ci semblent verrouillés et ne permettent pas d'avoir des résultats fructueux. En proposant ainsi une vision d'ensemble de la recherche sur la MA selon un point de vue pharmaceutique, ce travail peut donner des clés de compréhension et de contestation du cadre de pensée encore figée de la MA.

Il découle ainsi deux constats sur la recherche sur la MA dans cette synthèse. Premièrement, le modèle amyloïde a considérablement limité la recherche sur la MA pour la recentrer quasi exclusivement sur le peptide A β . Malgré des décennies d'efforts et de grands moyens financiers, cette recherche guidée par le modèle amyloïde ne semble pas donner de résultats concrets au niveau thérapeutique. Deuxièmement, il résulte de ce « blocage » la recherche de voies alternatives. Dans ce contexte, la recherche sur les microglies s'est développée et offre des opportunités de cibles intéressantes et complète le modèle amyloïde initial. La recherche portant sur les microglies représente surtout un basculement dans la manière d'effectuer la recherche. En diversifiant davantage les différentes pistes de recherche, le modèle théorique de la MA se débloque et s'affranchit du modèle dominant de la thèse amyloïde.

Ce travail a ainsi soulevé des problèmes spécifiques à la recherche sur la MA, mais qui font également écho à des problématiques plus générales dans la recherche académique. Une première problématique porte sur la liberté académique et l'intégrité scientifique. Le cheminement de la recherche sur la MA nous enseigne que la recherche n'est pas uniquement

guidée par la volonté et la raison propres des chercheurs. Idéalement, la connaissance doit servir de support à son application. En réalité, les modes de recherche, fondamentale et appliquée sont entremêlés. L'influence financière peut modifier de manière artificielle le parcours naturel de la production de savoir afin de correspondre à des intérêts privés. Ainsi, le choix même des pistes de recherche peut être conditionné par le financement : il peut être facilité lorsque la piste de recherche semble prometteuse et rassurante pour les investisseurs, et limité pour une piste plus novatrice mais risquée.

Une deuxième problématique complémentaire est le mode de fonctionnement actuel de la recherche qui peut paraître contre-productif. En effet, la recherche académique actuelle est caractérisée par une incitation à la production rapide et massive d'articles scientifiques. Au-delà des conséquences négatives mais exceptionnelles comme la falsification de résultats scientifiques, cette course à la production de savoirs est paradoxal car le fondement même de la recherche académique s'inscrit dans le temps long. La recherche actuelle invite aussi à une concurrence parfois néfaste entre chercheurs, en empêchant notamment la libre diffusion des savoirs ce qui constitue également un frein dans l'avancée scientifique.

L'ensemble des critiques à l'égard de la recherche sur la MA et sur la recherche de manière générale doit mettre en lumière la nécessité de réorienter la politique de recherche. Face aux deux problématiques soulevées, l'objectif principal que l'on doit viser est de permettre à la recherche fondamentale de recouvrer son indépendance. Pour cela, elle devrait s'affranchir, au moins en partie, de la logique financière. Cela peut passer notamment par l'augmentation des moyens de la recherche publique fondamentale et par la création de financements pérennes. Ainsi, c'est en libérant des pressions financières, que le chercheur peut se réapproprier son travail sur le temps long, et ne plus perdre son temps à « chercher de l'argent ». La recherche devrait également accentuer davantage la coopération entre chercheurs, en facilitant notamment l'accès à la publication scientifique et en coordonnant mieux les efforts entre les équipes. Libérée de tous ces obstacles « extérieurs », le chercheur pourra se consacrer pleinement à la production de savoirs, en ne se focalisant que sur les difficultés relevant réellement de la science.

Bibliographie

1. Bateman, R. J. *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 795–804 (2012).
2. Leng, F. & Edison, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol.* **17**, 157–172 (2021).
3. Karch, C. M. & Goate, A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol. Psychiatry* **77**, 43–51 (2015).
4. Alzheimer, A., Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N. & Murtagh, F. R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, 'Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde'. *Clin. Anat. N. Y.* **N 8**, 429–431 (1995).
5. Lucci, B. The contribution of Gaetano Perusini to the definition of Alzheimer's disease. *Ital. J. Neurol. Sci.* **19**, 49–52 (1998).
6. Katzman, R. Editorial: The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch. Neurol.* **33**, 217–218 (1976).
7. Rocca, W. A., Amaducci, L. A. & Schoenberg, B. S. Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **19**, 415–424 (1986).
8. Glenner, G. G. & Wong, C. W. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **122**, 1131–1135 (1984).
9. Finder, V. H. & Glockshuber, R. Amyloid-beta aggregation. *Neurodegener. Dis.* **4**, 13–27 (2007).
10. De Strooper, B. *et al.* Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* **391**, 387–390 (1998).
11. Murphy, M. P. & LeVine, H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J. Alzheimers Dis. JAD* **19**, 311–323 (2010).
12. Qiu, W. Q. *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J. Biol. Chem.* **273**, 32730–32738 (1998).
13. Qiu, W. Q. & Folstein, M. F. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol. Aging* **27**, 190–198 (2006).
14. Dahlgren, K. N. *et al.* Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. *J. Biol. Chem.* **277**, 32046–32053 (2002).

15. Brion, J.-P., Passareiro, H., Nunez, J. & Flament-Durand, J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol. Arch.Biol.(Brux)* **95**, 229–235 (1985).
16. Grundke-Iqbal, I. et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **83**, 4913–4917 (1986).
17. Wang, Y. et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell* **160**, 1061–1071 (2015).
18. Selkoe, D. J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* **298**, 789–791 (2002).
19. Buée, L. et al. From tau phosphorylation to tau aggregation: what about neuronal death? *Biochem. Soc. Trans.* **38**, 967–972 (2010).
20. Spillantini, M. G. & Goedert, M. Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein. *Cell Tissue Res.* **373**, 137–148 (2018).
21. Hardy, J. A. & Higgins, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256**, 184–185 (1992).
22. Masters, C. L. et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **82**, 4245–4249 (1985).
23. Hartley, D. et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **11**, 700–709 (2015).
24. Wisniewski, K. E., Wisniewski, H. M. & Wen, G. Y. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann. Neurol.* **17**, 278–282 (1985).
25. Lai, F. & Williams, R. S. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch. Neurol.* **46**, 849–853 (1989).
26. Goldgaber, D., Lerman, M. I., McBride, O. W., Saffiotti, U. & Gajdusek, D. C. Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* **235**, 877–880 (1987).
27. Kang, J. et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* **325**, 733–736 (1987).
28. Yoshikai, S., Sasaki, H., Doh-ura, K., Furuya, H. & Sakaki, Y. Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* **87**, 257–263 (1990).
29. Prasher, V. P. et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann. Neurol.* **43**, 380–383 (1998).

30. Rovelet-Lecrux, A. *et al.* APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat. Genet.* **38**, 24–26 (2006).
31. Levy, E. *et al.* Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* **248**, 1124–1126 (1990).
32. Sherrington, R. *et al.* Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375**, 754–760 (1995).
33. Levy-Lahad, E. *et al.* Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* **269**, 973–977 (1995).
34. Scheuner, D. *et al.* Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat. Med.* **2**, 864–870 (1996).
35. Saunders, A. M. *et al.* Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* **43**, 1467–1472 (1993).
36. Corder, E. H. *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261**, 921–923 (1993).
37. Blacker, D. *et al.* ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology* **48**, 139–147 (1997).
38. Rebeck, G. W., Reiter, J. S., Strickland, D. K. & Hyman, B. T. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* **11**, 575–580 (1993).
39. Farrer, L. A. *et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* **278**, 1349–1356 (1997).
40. Castellano, J. M. *et al.* Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci. Transl. Med.* **3**, 89ra57 (2011).
41. Kunkle, B. W. *et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nat. Genet.* **51**, 414–430 (2019).
42. Jansen, I. E. *et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat. Genet.* **51**, 404–413 (2019).
43. Games, D. *et al.* Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* **373**, 523–527 (1995).

44. Puzzo, D., Gulisano, W., Palmeri, A. & Arancio, O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **10**, 703–711 (2015).
45. Blessed, G., Tomlinson, B. E. & Roth, M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* **114**, 797–811 (1968).
46. Gómez-Isla, T. *et al.* Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **41**, 17–24 (1997).
47. Arriagada, P. V., Marzloff, K. & Hyman, B. T. Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* **42**, 1681–1688 (1992).
48. Mukaetova-Ladinska, E. B., Harrington, C. R., Roth, M. & Wischik, C. M. Biochemical and anatomical redistribution of tau protein in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* **143**, 565–578 (1993).
49. Johnson, K. A. *et al.* Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* **79**, 110–119 (2016).
50. Brier, M. R. *et al.* Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* **8**, 338ra66 (2016).
51. Bejanin, A. *et al.* Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* **140**, 3286–3300 (2017).
52. Ossenkoppele, R. *et al.* Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* **139**, 1551–1567 (2016).
53. Tau Biology. **1184**, (2019).
54. Lewis, J. *et al.* Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* **293**, 1487–1491 (2001).
55. Ribé, E. M. *et al.* Accelerated amyloid deposition, neurofibrillary degeneration and neuronal loss in double mutant APP/tau transgenic mice. *Neurobiol. Dis.* **20**, 814–822 (2005).
56. Götz, J., Chen, F., van Dorpe, J. & Nitsch, R. M. Formation of neurofibrillary tangles in P301 Δ tau transgenic mice induced by A β 42 fibrils. *Science* **293**, 1491–1495 (2001).
57. Hurtado, D. E. *et al.* A β accelerates the spatiotemporal progression of tau pathology and augments tau amyloidosis in an Alzheimer mouse model. *Am. J. Pathol.* **177**, 1977–1988 (2010).
58. He, Z. *et al.* Amyloid- β plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nat. Med.* **24**, 29–38 (2018).

59. Vergara, C. *et al.* Amyloid- β pathology enhances pathological fibrillary tau seeding induced by Alzheimer PHF in vivo. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **137**, 397–412 (2019).
60. Busciglio, J., Lorenzo, A., Yeh, J. & Yankner, B. A. β -Amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron* **14**, 879–888 (1995).
61. Rapoport, M., Dawson, H. N., Binder, L. I., Vitek, M. P. & Ferreira, A. Tau is essential to beta - amyloid-induced neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 6364–6369 (2002).
62. Leroy, K. *et al.* Lack of tau proteins rescues neuronal cell death and decreases amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 mice. *Am. J. Pathol.* **181**, 1928–1940 (2012).
63. Zempel, H. *et al.* Amyloid- β oligomers induce synaptic damage via Tau-dependent microtubule severing by TLL6 and spastin. *EMBO J.* **32**, 2920–2937 (2013).
64. Bloom, G. S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol.* **71**, 505–508 (2014).
65. Götz, J. *et al.* Transgenic animal models of Alzheimer's disease and related disorders: histopathology, behavior and therapy. *Mol. Psychiatry* **9**, 664–683 (2004).
66. Li, C., Ebrahimi, A. & Schluesener, H. Drug pipeline in neurodegeneration based on transgenic mice models of Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* **12**, 116–140 (2013).
67. De Strooper, B. Lessons from a failed γ -secretase Alzheimer trial. *Cell* **159**, 721–726 (2014).
68. Katzman, R. *et al.* Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann. Neurol.* **23**, 138–144 (1988).
69. Delaère, P. *et al.* Large amounts of neocortical beta A4 deposits without neuritic plaques nor tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. *Neurosci. Lett.* **116**, 87–93 (1990).
70. Dickson, D. W. *et al.* Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol. Aging* **13**, 179–189 (1992).
71. Aizenstein, H. J. *et al.* Frequent Amyloid Deposition Without Significant Cognitive Impairment Among the Elderly. *Arch. Neurol.* **65**, 1509 (2008).
72. Jones, L. *et al.* Genetic evidence implicates the immune system and cholesterol metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease. *PLoS One* **5**, e13950 (2010).
73. Ginhoux, F. *et al.* Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* **330**, 841–845 (2010).
74. Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D. & Huber, T. Origin and differentiation of microglia. *Front. Cell. Neurosci.* **7**, 45 (2013).

75. Schafer, D. P. *et al.* Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* **74**, 691–705 (2012).
76. Paolicelli, R. C. *et al.* Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science* **333**, 1456–1458 (2011).
77. Nimmerjahn, A., Kirchhoff, F. & Helmchen, F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* **308**, 1314–1318 (2005).
78. Li, Q. & Barres, B. A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 225–242 (2018).
79. Krasemann, S. *et al.* The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity* **47**, 566–581.e9 (2017).
80. Keren-Shaul, H. *et al.* A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell* **169**, 1276–1290.e17 (2017).
81. Lambert, J. C. *et al.* Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* **45**, 1452–1458 (2013).
82. Sims, R. *et al.* Rare coding variants in PLCG2, ABI3, and TREM2 implicate microglial-mediated innate immunity in Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* **49**, 1373–1384 (2017).
83. Guerreiro, R. *et al.* TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **368**, 117–127 (2013).
84. Jonsson, T. *et al.* Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **368**, 107–116 (2013).
85. Efthymiou, A. G. & Goate, A. M. Late onset Alzheimer's disease genetics implicates microglial pathways in disease risk. *Mol. Neurodegener.* **12**, 43 (2017).
86. Wang, Y. *et al.* TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J. Exp. Med.* **213**, 667–675 (2016).
87. Jay, T. R. *et al.* Disease Progression-Dependent Effects of TREM2 Deficiency in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **37**, 637–647 (2017).
88. Jiang, T. *et al.* Upregulation of TREM2 ameliorates neuropathology and rescues spatial cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* **39**, 2949–2962 (2014).
89. Takahashi, K., Rochford, C. D. P. & Neumann, H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J. Exp. Med.* **201**, 647–657 (2005).

90. Salminen, A., Ojala, J., Kauppinen, A., Kaarniranta, K. & Suuronen, T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog. Neurobiol.* **87**, 181–194 (2009).
91. Bard, F. *et al.* Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat. Med.* **6**, 916–919 (2000).
92. Rogers, J. *et al.* Elucidating molecular mechanisms of Alzheimer's disease in microglial cultures. *Ernst Scher. Res. Found. Workshop* 25–44 (2002) doi:10.1007/978-3-662-05073-6_3.
93. D'Andrea, M. R., Cole, G. M. & Ard, M. D. The microglial phagocytic role with specific plaque types in the Alzheimer disease brain. *Neurobiol. Aging* **25**, 675–683 (2004).
94. Kleinberger, G. *et al.* TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci. Transl. Med.* **6**, 243ra86 (2014).
95. Atagi, Y. *et al.* Apolipoprotein E Is a Ligand for Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2). *J. Biol. Chem.* **290**, 26043–26050 (2015).
96. Yeh, F. L., Wang, Y., Tom, I., Gonzalez, L. C. & Sheng, M. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. *Neuron* **91**, 328–340 (2016).
97. Bolmont, T. *et al.* Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **28**, 4283–4292 (2008).
98. Lambert, J.-C. *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* **41**, 1094–1099 (2009).
99. McGeer, P. L., Klegeris, A., Walker, D. G., Yasuhara, O. & McGeer, E. G. Pathological proteins in senile plaques. *Tohoku J. Exp. Med.* **174**, 269–277 (1994).
100. Jay, T. R. *et al.* TREM2 deficiency eliminates TREM2⁺ inflammatory macrophages and ameliorates pathology in Alzheimer's disease mouse models. *J. Exp. Med.* **212**, 287–295 (2015).
101. Wang, Y. *et al.* TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell* **160**, 1061–1071 (2015).
102. Mazaheri, F. *et al.* TREM2 deficiency impairs chemotaxis and microglial responses to neuronal injury. *EMBO Rep.* **18**, 1186–1198 (2017).

103. Yuan, P. *et al.* TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy. *Neuron* **90**, 724–739 (2016).
104. Clayton, K. *et al.* Plaque associated microglia hyper-secrete extracellular vesicles and accelerate tau propagation in a humanized APP mouse model. *Mol. Neurodegener.* **16**, 18 (2021).
105. Leyns, C. E. G. *et al.* TREM2 function impedes tau seeding in neuritic plaques. *Nat. Neurosci.* **22**, 1217–1222 (2019).
106. Condello, C., Yuan, P., Schain, A. & Grutzendler, J. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques. *Nat. Commun.* **6**, 6176 (2015).
107. Streit, W. J., Sammons, N. W., Kuhns, A. J. & Sparks, D. L. Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia* **45**, 208–212 (2004).
108. Godbout, J. P. *et al.* Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **19**, 1329–1331 (2005).
109. Perry, V. H., Cunningham, C. & Holmes, C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 161–167 (2007).
110. Meda, L. *et al.* Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature* **374**, 647–650 (1995).
111. Zaheer, S. *et al.* Enhanced expression of glia maturation factor correlates with glial activation in the brain of triple transgenic Alzheimer's disease mice. *Neurochem. Res.* **38**, 218–225 (2013).
112. Hoover, B. R. *et al.* Tau mislocalization to dendritic spines mediates synaptic dysfunction independently of neurodegeneration. *Neuron* **68**, 1067–1081 (2010).
113. Hong, S. *et al.* Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* **352**, 712–716 (2016).
114. Hansen, D. V., Hanson, J. E. & Sheng, M. Microglia in Alzheimer's disease. *J. Cell Biol.* **217**, 459–472 (2018).
115. Stevens, B. *et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* **131**, 1164–1178 (2007).
116. Dejanovic, B. *et al.* Changes in the Synaptic Proteome in Tauopathy and Rescue of Tau-Induced Synapse Loss by C1q Antibodies. *Neuron* **100**, 1322–1336.e7 (2018).

117. Asai, H. *et al.* Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat. Neurosci.* **18**, 1584–1593 (2015).
118. Lee, S.-H. *et al.* Trem2 restrains the enhancement of tau accumulation and neurodegeneration by β -amyloid pathology. *Neuron* **109**, 1283–1301.e6 (2021).
119. Hickman, S. E., Allison, E. K. & El Khoury, J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **28**, 8354–8360 (2008).
120. Jimenez, S. *et al.* Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **28**, 11650–11661 (2008).
121. Hamelin, L. *et al.* Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain J. Neurol.* **139**, 1252–1264 (2016).
122. Fan, Z., Brooks, D. J., Okello, A. & Edison, P. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory. *Brain J. Neurol.* **140**, 792–803 (2017).
123. Dani, M. *et al.* Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease. *Brain J. Neurol.* **141**, 2740–2754 (2018).
124. Parbo, P. *et al.* Does inflammation precede tau aggregation in early Alzheimer's disease? A PET study. *Neurobiol. Dis.* **117**, 211–216 (2018).
125. Gorgoulis, V. *et al.* Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* **179**, 813–827 (2019).
126. Baker, D. J. & Petersen, R. C. Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives. *J. Clin. Invest.* **128**, 1208–1216 (2018).
127. Liu, R.-M. Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 1989 (2022).
128. Streit, W. J. Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci.* **29**, 506–510 (2006).
129. Sanchez-Mejias, E. *et al.* Soluble phospho-tau from Alzheimer's disease hippocampus drives microglial degeneration. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **132**, 897–916 (2016).
130. Navarro, V. *et al.* Microglia in Alzheimer's Disease: Activated, Dysfunctional or Degenerative. *Front. Aging Neurosci.* **10**, 140 (2018).
131. Streit, W. J., Braak, H., Xue, Q.-S. & Bechmann, I. Dystrophic (senescent) rather than activated microglial cells are associated with tau pathology and likely precede neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **118**, 475–485 (2009).

132. Bussian, T. J. *et al.* Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature* **562**, 578–582 (2018).
133. Silvin, A. & Ginhoux, F. Microglia heterogeneity along a spatio-temporal axis: More questions than answers. *Glia* **66**, 2045–2057 (2018).
134. Hashemiaghdam, A. & Mroczek, M. Microglia heterogeneity and neurodegeneration: The emerging paradigm of the role of immunity in Alzheimer's disease. *J. Neuroimmunol.* **341**, 577185 (2020).
135. Tischer, J. *et al.* Inhomogeneous distribution of Iba-1 characterizes microglial pathology in Alzheimer's disease. *Glia* **64**, 1562–1572 (2016).
136. Plescher, M. *et al.* Plaque-dependent morphological and electrophysiological heterogeneity of microglia in an Alzheimer's disease mouse model. *Glia* **66**, 1464–1480 (2018).
137. Rangaraju, S. *et al.* Identification and therapeutic modulation of a pro-inflammatory subset of disease-associated-microglia in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* **13**, 24 (2018).
138. Mathys, H. *et al.* Temporal Tracking of Microglia Activation in Neurodegeneration at Single-Cell Resolution. *Cell Rep.* **21**, 366–380 (2017).
139. Masuda, T., Sankowski, R., Staszewski, O. & Prinz, M. Microglia Heterogeneity in the Single-Cell Era. *Cell Rep.* **30**, 1271–1281 (2020).
140. Perez-Nievas, B. G. *et al.* Dissecting phenotypic traits linked to human resilience to Alzheimer's pathology. *Brain J. Neurol.* **136**, 2510–2526 (2013).
141. Philippens, I. H. *et al.* Acceleration of Amyloidosis by Inflammation in the Amyloid-Beta Marmoset Monkey Model of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* **55**, 101–113 (2017).
142. Ringman, J. M. *et al.* Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **14**, 499 (2014).
143. Dujardin, S. *et al.* Tau molecular diversity contributes to clinical heterogeneity in Alzheimer's disease. *Nat. Med.* **26**, 1256–1263 (2020).
144. Perry, V. H. & Holmes, C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.* **10**, 217–224 (2014).

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....
INTRODUCTION GENERALE.....	1
INTRODUCTION	2
EVOLUTION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	4
1. La découverte et la définition de la maladie d'Alzheimer	4
2. Caractérisation biochimique des lésions-signatures	6
2.1. La pathologie amyloïde.....	7
2.2. La pathologie tau	8
3. Etude des relations entre les différentes altérations.....	9
3.1. L'âge d'or de l'hypothèse amyloïde : les premiers arguments génétiques.....	10
3.2. La révision du modèle amyloïde : la place de la protéine tau prend de l'ampleur	12
3.2.1. Décalage anatomique et temporel dans la progression de la maladie.....	12
3.2.2. La relation entre A β et tau à l'échelle moléculaire.....	15
3.3. Vers une vision holistique et intégrée de la maladie.....	16
QUELLES SONT LES IMPLICATIONS DES MICROGLIES DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ?	17
1. Présentation générale des microglies.....	17
1.1. Les origines des microglies	17
1.2. Hétérogénéités et fonctions des microglies	17
1.2.1. Les microglies homéostatiques	18
1.2.2. Les microglies activées	18
1.2.3. L'activation microgliale au cours d'une maladie neurodégénérative	19
2. Les microglies contribuent au développement de la maladie d'Alzheimer	19
2.1. Les descriptions histopathologiques	19
2.2. Les données génétiques.....	19
3. Une épée à double tranchant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer	20
3.1. Les effets bénéfiques des microglies	20
3.1.1. Les microglies éliminent la charge amyloïde par phagocytose	21
3.1.2. Les microglies limitent la pathogénicité des plaques amyloïdes en les compactant	22
3.2. Les effets néfastes des microglies.....	23
3.2.1. Les microglies sécrètent des molécules neurotoxiques	23
3.2.2. Les microglies phagocytent les synapses tau-positives.....	23
3.2.3. Les microglies exacerbent et propagent la pathologie tau à distance des plaques amyloïdes...24	
4. Quelle place pour les microglies dans le modèle de la maladie d'Alzheimer ?	26
4.1. Les microglies sont un médiateur central de la cascade physiopathologique	26
4.2. L'activité microgliale est dépendante du contexte.....	27
4.2.1. Contexte temporel	27
4.2.2. Le contexte spatial.....	28
4.2.3. La diversité fonctionnelle intrinsèque	29
4.3. Les microglies sont vectrices de la variabilité de la maladie d'Alzheimer	31
4.3.1. Le comportement microglial responsable du phénomène de résistance à la maladie.....	31
4.3.2. Les microglies à l'origine de l'hétérogénéité phénotypique de la maladie d'Alzheimer ?	32
PERSPECTIVES	35
1. Vers un nouveau modèle de la maladie d'Alzheimer	35
2. Un objectif final thérapeutique et d'une médecine personnalisée.....	36
CONCLUSION	37
OUVERTURE GENERALE.....	38
TABLE DES MATIERES	50
TABLE DES ILLUSTRATIONS	51

Table des illustrations

Figure 1. Un bref historique de la recherche sur la maladie d'Alzheimer	6
Figure 2. Schémas simplifiés de la formation des lésions signatures de la maladie d'Alzheimer	9
Figure 3. Evolution de l'hypothèse de la cascade amyloïde	11
Figure 4. Evolution temporelle et anatomique des lésions de la maladie d'Alzheimer	14
Figure 5. Les microglies sont une arme à double tranchant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.	25
Figure 6. Le contexte spatiotemporel et la signature transcriptionnelle peuvent impacter le fonctionnement microglial	30
Figure 7. Le changement dynamique de l'activation microgliale impacte la progression de la maladie d'Alzheimer – Figure reprise et adaptée de Leng, 2021	34

Evolution du rôle des microglies dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence chez l'homme. Elle est caractérisée par deux lésions signatures : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Depuis 30 ans, la recherche sur la MA est guidée par la thèse amyloïde qui postule que l'accumulation des peptides amyloïdes est à l'origine d'une cascade d'événements qui induit la mort neuronale. Le métabolisme des peptides A β concentre alors l'essentiel des efforts de recherche mais il n'en ressort aucune avancée thérapeutique. C'est pourquoi depuis quelques années, les pistes de recherche sur la MA se diversifient. Dans ce contexte, les microglies ont reçu un gain d'intérêt croissant. De nombreuses études démontrent que les microglies ont un rôle central mais à double tranchant dans la pathogénèse de la MA : elles éliminent les agrégats d'A β et limitent la toxicité des plaques, mais elles libèrent également des neurotoxines, contribuent à la perte synaptique et exacerbent la pathologie tau. L'hypothèse de la neuroinflammation a été proposée afin de présenter un tableau cohérent de cette dichotomie d'activité. Elle postule que les microglies sont bénéfiques dans les premiers termes de la maladie et délétères à un stade plus avancé. Cette thèse complète celle de la cascade amyloïde initiale en y intégrant le rôle central et médiateur des microglies. Elle offre également des clés de compréhension sur l'hétérogénéité d'expression de la maladie, en expliquant notamment l'existence de résilience et de formes rapidement progressives de la maladie. Cet enrichissement théorique permet l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques personnalisées et porteuses d'espoir.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, hypothèse amyloïde, microglie, hétérogénéité, neuroinflammation

Evolution of the role of microglia in the pathophysiology of Alzheimer's disease

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia and a leading cause of death. It is characterized by two defining neuropathological hallmarks : amyloid plaques and tau pathology. The amyloid cascade theory has been proposed in 1992 and posits that A β accumulation is the primary event leading to tau pathology, neuronal and synaptic death and clinical symptoms. For the past 30 years, the amyloid hypothesis has dominated AD research, but since therapeutical failure, the research of AD has diversified into new research avenues. In this context, microglia have received a growing interest. Emerging evidence suggest that microglia plays a prominent role in the pathogenesis of AD and have a double-edge function. Indeed, microglia may clear A β aggregates, minimize amyloid plaques neurotoxicity. Conversely, microglia may secrete neurotoxic molecules, participate in synapse loss and contribute to the exacerbation and spread of tau pathology. A new hypothesis was proposed in order to present a coherent picture of all the activities of the microglia that could appear contradictory. This neuroinflammation thesis postulates that microglia are beneficial in the early stages of the disease and deleterious in the later stage. This thesis complements the initial amyloid cascade by integrating the central and mediating role of microglia and provides crucial keys to understanding the heterogeneity of the disease's expression. In particular, it makes it possible to explain the existence of resilience and rapidly progressive forms of AD. This theoretical enrichment allows the development of new therapeutic approaches that are both personalized and promising in the fight against AD.

Keywords : Alzheimer's disease, amyloid cascade theory, microglia, heterogeneity, neuroinflammation